

Thomas Unger  
Vera Regitz-Zagrosek

## Center for Cardiovascular Research (CCR)

Ein innovatives Modell der interdisziplinären Herz-Kreislaufforschung an der Berliner Charité

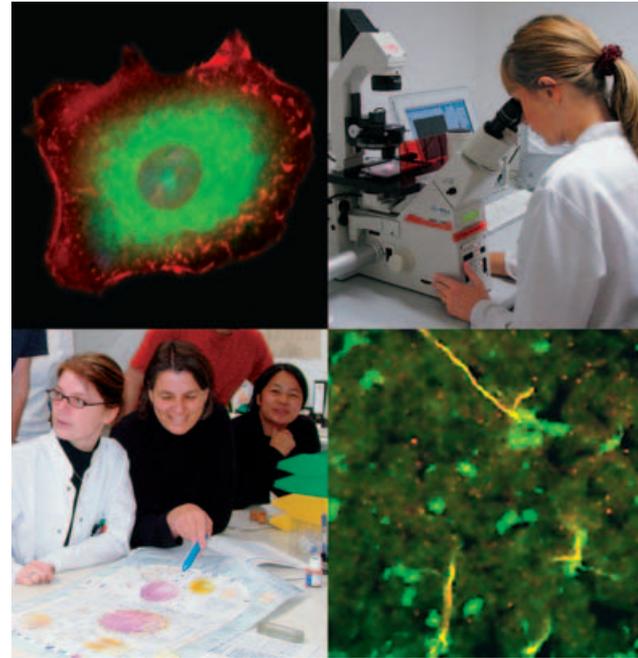
HERZ-KREISLAUFFORSCHUNG

Herz-Kreislauferkrankungen sind nach wie vor die Todesursache Nummer eins in der industrialisierten Welt. In Deutschland ging im Jahr 2004 fast jeder zweite Todesfall auf eine Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems zurück: 368.472 Personen von insgesamt 818.271 Verstorbenen erlagen einem Herz-Kreislauf-Leiden. Die Sterbeziffer für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland lag 2004 bei 446,6 pro 100.000 Einwohnern. Die Ränge eins bis drei sowie Rang fünf der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2004 werden von Herz-Kreislaufkrankheiten belegt: Chronische ischämische Herzkrankheit 84.163 (10,3%), akuter Myokardinfarkt 61.736 (7,5%), Herzinsuffizienz 48.184 (5,9%) und Schlaganfall 32.241 (3,9%). Da vor allem ältere Menschen von Kreislauferkrankungen betroffen sind und angesichts der steigenden Lebenserwartung sowie der wachsenden Anzahl chronischer Herzerkrankungen, ist mit einer weiteren Zunahme der Zahlen zu rechnen.

Die Herz-Kreislauf- oder kardiovaskuläre Forschung in Berlin blickt auf eine lange und erfolgreiche Tradition zurück. Insbesondere in den Jahren nach dem Mauerfall haben die verschiedenen akademischen Institutionen, die Humboldt Universität mit ihrer traditionsreichen Medizinischen Fakultät der Charité in Mitte, die Freie Universität in Dahlem und Steglitz, aber auch das Max-Delbrück-Centrum (MDC) in Berlin-Buch oder das mit dem Virchow-Klinikum im Wedding verbundene Deutsche Herzzentrum Berlin (DHZB) eine Vielzahl profilierter Wissenschaftler und Ärzte im Bereich der kardiovaskulären Medizin angezogen, die exzellente, international anerkannte wissenschaftliche und klinische Leistungen erbracht haben.

Die Vielfalt der wissenschaftlichen Themen, die an den unterschiedlichen, teilweise miteinander kooperierenden aber auch teilweise miteinander konkurrierenden Arbeitsgruppen an den Standorten der Berliner kardiovaskulären Forschung verfolgt wurden, hat sicherlich zum Erfolg beigetragen, war aber auch manchmal ein Hemmschuh, wenn es darum ging, die individuellen wissenschaftlichen Aktivitäten zu bündeln und zu koordinieren, um damit im internationalen Wettbewerb noch bessere Synergieeffekte zu erzielen und den Standort Berlin nachhaltig und über regionale Grenzen hinaus als anerkanntes Zentrum der Herz-Kreislaufforschung zu etablieren. Zunehmend wurde auch erkannt, dass die kardiovaskuläre Forschung in einem interdisziplinären Verbund auf Dauer größere Erfolgchancen haben würde als in der jeweiligen Beschränkung auf klassische Disziplinen wie Kardiologie, Nephrologie oder Hypertonieforschung.

Vor diesem Hintergrund kann man es geradezu als glückliche Fügung betrachten, dass im Bereich des Campus Mitte, also im Kernbereich der »alten« Charité, ein brachliegendes altherwürdiges Forschungsgebäude aus dem Jahre 1900 in der Hessischen Straße, welches lange Zeit das Physiologische Institut beherbergte, als Forschungshaus renoviert und einer neuen Aufgabe zugeführt werden sollte. Nach mannigfachen



Überlegungen war man schließlich übereingekommen, nach der Restauration das Institut für Pharmakologie und Toxikologie aus seinem angestammten Gebäude in der Dorotheenstraße dorthin zu verlagern.

Mit der Berufung von Thomas Unger auf den Lehrstuhl für Pharmakologie der Charité im Jahre 2001 wurde diese Idee jedoch mehr und mehr modifiziert: Die Pharmakologie sollte durchaus in diesem Gebäude angesiedelt werden, aber nicht ausschließlich, sondern lediglich mit bestimmten Arbeitsgruppen als Nukleus eines interdisziplinären kardiovaskulären Forschungszentrums. So entstand die Idee des *Center for Cardiovascular Research (CCR)* an der Charité.

Diese Idee stieß auf ein lebhaftes Echo: Vom DHZB kam die Kardiologin Vera Regitz-Zagrosek, um im CCR ihre neue Aufgabe, die kardiovaskuläre Geschlechterforschung, zu verwirklichen und damit das CCR gleichzeitig eng mit dem neuen Forschungszentrum der Charité *Gender in Medicine*, dessen Sprecherin sie ist, zu verknüpfen. Vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Dahlem konnte Patricia Ruiz-Noppinger gewonnen werden; aus dem Bereich Hypertonieforschung Jürgen Scholze; aus der Nephrologie Harm Peters, Duschka Dragun und Berthold Hocher; aus der Kinder-Nephrologie Uwe Querfeld; aus der Kardiologie/Angiologie Ivo Buschmann, Stefan Anker und Carsten Tschöpe. Zusammen mit Franz Theuring und dem soeben auf eine Professur berufenen Ulrich Kintscher aus der Pharmakologie sind dies die nunmehr dreizehn wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, welche die Räume des CCR dicht bevölkern und mit Leben erfüllen.

Im Herbst 2003 nahm das CCR mit einem wissenschaftlichen Symposium seine Arbeit auf. Mit seinem integrativen, fachübergreifenden Ansatz stellt es sicherlich ein Novum in der deutschen Herz-Kreislaufforschung dar. Die Forschergruppen aus der Pharmakologie, der Kardiologie, Geschlechterforschung, Angiologie, Nephrologie, klinischen Hypertensiologie und molekularen Genetik sind durch vielfache inhaltliche



und strukturelle Bande miteinander verknüpft, u.a. durch gemeinsame Forschungsvorhaben, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Europäischen Union und weiteren Drittmittelgebern im In- und Ausland gefördert werden. Gegenwärtig sind in den dreizehn unabhängigen Arbeitsgruppen mehr als 150 Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, Doktoranden/Doktorandinnen und technische Assistenten/Assistentinnen im CCR tätig.

Die Arbeitsgruppen Kintscher, Theuring und Unger als Pharmakologen sind ausschließlich am CCR angesiedelt. Die Gruppen Ruiz-Noppinger (molekulare Genetik in Verbindung mit dem gleichnamigen Berliner Max-Planck-Institut) und Regitz-Zagrosek sind auch Teil des Zentrum für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM) und die Gruppe Regitz-Zagrosek hat einen weiteren Standort im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB). Die AG Hocher ist an die Pharmakologie assoziiert. Die nephrologischen AG-Leiter (Dragun, Peters, Querfeld) nehmen ihre klinischen Aufgaben auf dem Campus Mitte und Virchow-Klinikum wahr; die aus der Kardiologie kommenden AG-Leiter Buschmann und Anker am Virchow-Klinikum und Imperial College, London. Schließlich sind der Leiter der Medizinischen Poliklinik, Jürgen Scholze mit einer Arbeitsgruppe für Klinische Hypertoniestudien sowie Carsten Tschöpe, der als Oberarzt in der Kardiologie CBF tätig ist, mit einer Arbeitsgruppe für experimentelle Kardiologie im CCR vertreten. Die Arbeitsgruppen mit ihren individuellen Forschungsthemen sind in der Infobox 1 dargestellt.

Abb. 1  
Collage mit dem Logo des Centers for Cardiovascular Research

#### Infobox 1: Arbeitsgruppen im CCR und ihre Forschungsthemen

*AG Anker:* Kachexie und Herzinsuffizienz.

*AG Buschmann:* Steigerung der myokardialen, peripheren und zerebralen Durchblutung durch therapeutisch induzierte Angiogenese.

*AG Dragun:* Pathogenese und Therapiemöglichkeiten von Alloantigen unabhängigen Schäden von Nierentransplantaten und Entwicklung neuartiger Behandlungsstrategien sowohl im experimentellen als auch im klinischen Rahmen.

*AG Hocher:* Einfluss des Endothelinsystems auf die Pathogenese kardialer und renaler Erkrankungen; Fetale Programmierung kardiovaskulärer Erkrankungen.

*AG Kintscher:* Nukleäre Hormonrezeptoren bei Adipositas und Insulinresistenz. Selektive Modulation von Peroxisome-Proliferator-Activated Receptors (PPAR).

*AG Peters:* Mechanismen, die den Vorgängen renaler Matrixexpansion unterliegen und Entwicklung neuartiger Therapiekonzepte in der Behandlung akuter und chronischer Nierenerkrankungen.

*AG Querfeld:* Molekulare Mechanismen der arteriellen Schädigung und Vitamin D-induzierte Kalzifizierung bei chronischer Niereninsuffizienz; Chronische Transplantatabstoßung im Tiermodell der Gefäßtransplantation; Claudin Tight Junction-Proteine.

*AG Regitz-Zagrosek:* Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entstehung von Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz basierend auf den beobachteten Unterschieden im klinischen Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen bei Mann und Frau.

*AG Ruiz-Noppinger:* Analyse der molekularen Mechanismen, die sich während der Krankheitsentstehung und des Krankheitsverlaufs im kardiovaskulären System abspielen und molekulare Mechanismen von Geschlechterunterschieden, z.B. bei kardialer Insuffizienz, Schlaganfall und Fettleibigkeit.

*AG Scholze:* Planung und Durchführung von Investigator-initiierten klinischen Studien mit den Schwerpunkten: Hypertonie, Stoffwechsel, Adipositas, Gefäßfunktion und Arteriosklerose (Inflammation).

*AG Tschöpe:* Aufklärung von Pathomechanismen, die bei der Entwicklung einer diabetischen Kardiopathie beteiligt sind.

*AG Theuring:* Charakterisierung und Testung von pharmakologisch aktiven Substanzen im Rahmen von präklinischen Studien in tierexperimentellen Modellen.

*AG Unger:* Eukaryontische Genregulation; Angiotensin-Rezeptoren bei kardiovaskulären Erkrankungen; Pathophysiologische Mechanismen von Aortenaneurysmen und mögliche therapeutische Implikationen; Rolle des Renin-Angiotensin-Systems bei Pathogenese und Therapie der diabetischen Retinopathie; Pharmakologische Interventionen bei Schlaganfall.

Interdisziplinäre Forschung unter einem Dach ist ohne Zweifel ein erfolversprechender, zeitgemäßer Ansatz. Er muss jedoch im Tagesgeschäft immer wieder gegen die durchaus verständlichen zentrifugalen Bestrebungen der einzelnen Forscher, die im Zweifelsfall immer Individualisten sind, und oft auch gegen ein gewisses allgemeines Trägheitsmoment durchgesetzt werden. Formal kann die interdisziplinäre Kooperation nur sehr bedingt erzwungen werden; sie muss sich vielmehr aus inhaltlichen Gesichtspunkten ergeben. Um diese inhaltliche Zusammenarbeit innerhalb des CCR mit Ausstrahlung in die Berliner Forschungslandschaft zu intensivieren und zu einem gewissen Grade auch zu formalisieren, haben sich mittlerweile am CCR *fünf Forschungsschwerpunkte* herauskristallisiert, die im Folgenden beschrieben werden sollen:

Dies führt zur Aktivierung einer Untergruppe der bekannten NR-Zielgene, welches wiederum zur Induktion ganz bestimmter NR-Funktionen in einem definierten Gewebe führt oder eine zell-/gewebespezifische NR-Funktionsregulation zulässt. Hierdurch könnte zukünftig die Wirksamkeit von NR-Liganden potenziert und die Nebenwirkungen reduziert werden. Eine Voraussetzung für die Entwicklung von NR-Modulatoren ist die genaue Kenntnis der NR-Kofaktor-Zielpromotor-Interaktionen während der Krankheitsentstehung.

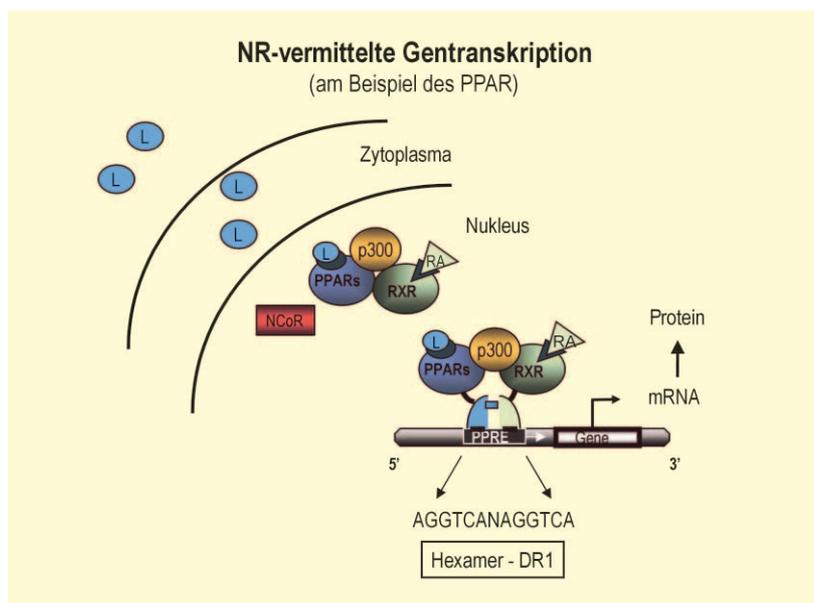
Innerhalb des CCR arbeiten mehrere Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der nukleären Faktoren, so dass inhaltliche und technologische Synergien erzielt werden können. Als Kernziel der Gruppe »Nukleäre Faktoren« am CCR wird derzeit unter Federführung von Ulrich Kintscher eine DFG-Forscherguppe »Nukleäre Rezeptoren in kardio-metabolischen Erkrankungen« initiiert.

Dieser Forschergruppenantrag umfasst insbesondere Teilanträge aus den CCR-Arbeitsgruppen von Patricia Ruiz, Vera Regitz-Zagrosek und Thomas Unger. Desweiteren sind die Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin (Prof. Dr. Andreas F.H. Pfeiffer), die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (Prof. Dr. Frank Buttgerit) und das Institut für Experimentelle Endokrinologie (Prof. Dr. Josef Köhrle) der Charité sowie das Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. Ronald Gust) und die Arbeitsgruppe Makromolekulare Strukturen und Interaktionen des Max-Delbrück-Centrums Berlin (Prof. Dr. Udo Heinemann) mit Teilanträgen vertreten.

Das gemeinsame Ziel der Forschergruppe ist die systematische Charakterisierung von Mechanismen der NR-Modulation während der Entstehung kardiometabolischer Erkrankungen. Hierdurch sollen die Grundlagen für die Entwicklung neuer NR-Modulatoren geschaffen werden. Es werden molekulare Analysen durchgeführt, begleitet von der gleichzeitigen Substanzsynthese neuer NR-Modulatoren und der Aufklärung von Strukturwirkungs-Beziehungen, welche relevant für die Kofaktorbindung sind.

**Forschungsschwerpunkt 2: Kardiovaskuläre Geschlechterforschung**

Leitung: V. Regitz-Zagrosek / P. Ruiz-Noppinger  
 Forschungsgruppen am CCR, die an der »Gender«-Thematik interessiert sind, haben sich zur sogenannten »Gender-Bubble« zusammengeschlossen. Hier kooperieren die Gruppen von V. Regitz-Zagrosek, P. Ruiz,



**Abb. 2**  
 Die NR-vermittelte Gentranskription ist ein Arbeitsgebiet im Forschungsschwerpunkt Nukleäre Faktoren

**Forschungsschwerpunkt 1: Nukleäre Faktoren**

Leitung: U. Kintscher / H. Funke-Kaiser  
 Nukleäre Rezeptoren (NR) gelten als zentrale Faktoren in der Pathogenese metabolischer und kardiovaskulärer Krankheiten. Als liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren regulieren sie die Genexpression von pathophysiologisch wichtigen Genen. Der Einsatz derzeitiger NR-Agonisten ist wesentlich limitiert durch häufig auftretende Nebenwirkungen, welche durch den vollen Agonismus der Liganden am Rezeptor und der damit verbundenen unselektiven Bindung von nukleären Kofaktoren verbunden ist wie z.B. bei Thiazolidindionen oder Glukokortikoiden. Eine neue Substanzklasse der NR-Liganden sind die NR-Modulatoren, welche im Gegensatz zu vollen NR-Agonisten eine selektive Kofaktorenbindung induzieren.

S. Anker, I. Buschmann, D. Dragun, B. Hoher, U. Kintscher, H. Peters, F. Theuring und T. Unger und C. Tschöpe. Ziel des Projektes ist es, geschlechtsspezifische Unterschiede in kardiovaskulären Erkrankungen und die Rolle der Geschlechtshormone zu untersuchen. Myokardhypertrophie, Herzinsuffizienz und Veränderungen an den Gefäßen stehen im Fokus des Projektes. Sechs der beteiligten Gruppen arbeiten bereits zusammen im Graduiertenkolleg (GK 754: Geschlechtsspezifische Mechanismen bei Myokardhypertrophie). Weiterhin sind drei »Gender«-Projekte, die die Rolle von Östrogen im Myokard und die Bedeutung des neu entdeckten Östrogen-Rezeptors GPR-30 untersuchen, Teil des »Early-Stage-Training« Programms (»EST: Cardiovasc«). Eine Reihe von naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden, davon 8 im GK und 3 im EST, sind bereits in diesen Projekten aktiv. Weiterhin befindet sich eine Forschergruppe zum Thema »Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Myokardhypertrophie« aus der hier beschriebenen Kooperation hervorgehend in Gründung. Anhand von drei am CCR etablierten Maus-Modellen mit bereits beschriebenen Geschlechterunterschieden sollen detaillierte molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt werden.

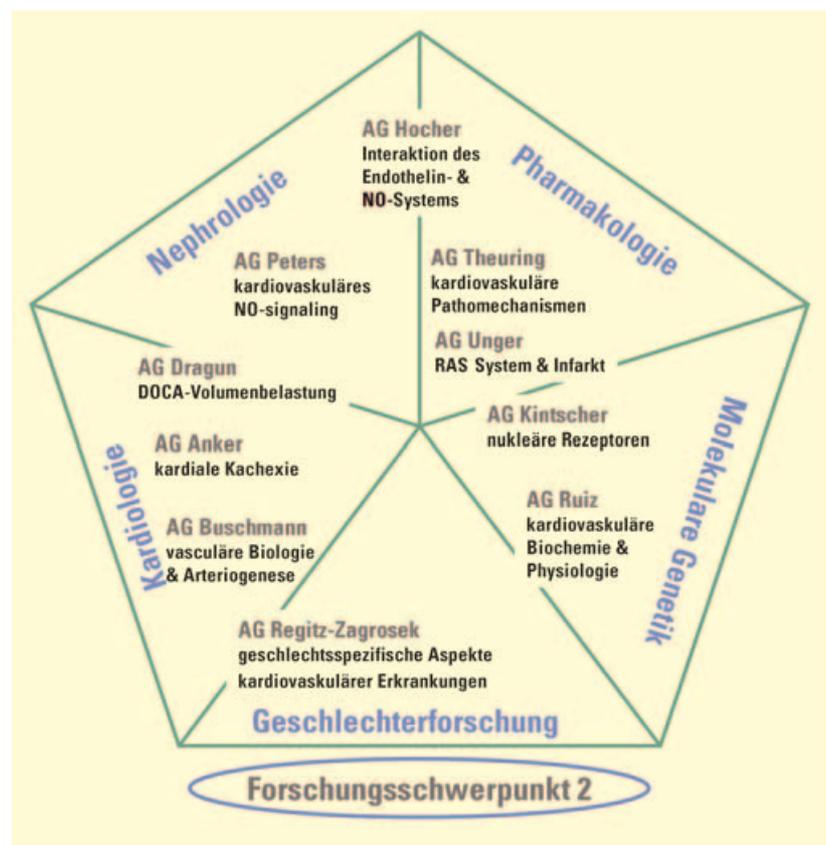


Zu den drei Mausmodellen gehören:

1. Druckbelastungsinduzierte pathologische Hypertrophie durch transversale Aortenkonstriktion. Dieses Modell dient als Analogon zur kardialen Hypertrophie beim Menschen verursacht durch Aortenstenose oder Hypertonie.
2. Volumenbelastungsinduzierte salz-bedingte (DOCA-Salz) pathologische Hypertrophie. Dieses Modell dient als Analogon zur kardialen Hypertrophie beim Menschen verursacht durch Niereninsuffizienz oder Hypervolämie. Auch die Belastung des Herzens nach einem Myokardinfarkt entspricht einer Volumenbelastung des linken Ventrikels.
3. Physiologische Hypertrophie, erworben durch freiwilliges Lauftraining. Dieses Modell dient der Untersuchung der Effekte moderaten Ausdauertrainings als protektiven Faktoren für kardiale Erkrankungen.

In diesen myokardialen Belastungsmodellen werden Geschlechterunterschiede sowie die Rolle von Sexualhormonen, Östrogenen und Androgenen, untersucht. Die Sexualhormone vermitteln über Bindung an Östrogen- bzw. Androgenrezeptoren sowie andere Rezeptoren

wie GPR-30, ihre nicht-genomischen und genomischen Effekte. Die Forschergruppen untersuchen nicht-genomische und genomische Effekte von Östrogenen und Androgenen. Außerdem werden in Hypothesengetriebenen Ansätzen mit diesen Tiermodellen für die Erklärung von Geschlechterunterschieden die Rolle von Calcium-vermittelter Signaltransduktion (mit PI-3 Kinase, AKT-abhängigen Wegen), Matrix-Synthese, die Zytochrom P450-abhängigen und Arachidonsäure-Stoffwechselwege sowie Adipokine untersucht. Dies entspricht einem Fokus auf Mechanismen, die erwartungsgemäß zu geschlechtsspezifischen Veränderungen zentraler Stoffwechselwege mit nachgewiesener Auswirkung auf die kardiale Funktion führen. Ergänzend dazu sollen in systematischen Ansätzen der Einfluss des Geschlechtes und der Geschlechtshormo-



ne auf die kardiovaskuläre Gen- und Proteinexpression analysiert werden. In weiteren Hypothesengetriebenen Ansätzen mit transgenen Tiermodellen (Östrogenrezeptor-knock-out-Mäuse) werden die Interaktion von Geschlechtshormonen und Geschlechterunterschieden mit myokardialer und vaskulärer Belastung untersucht. Der Antrag der Forschergruppe wird Ende 2006 oder Anfang 2007 bei der DFG eingereicht.

Abb. 3 Arbeitsbereiche im Schwerpunkt Kardiovaskuläre Geschlechterforschung

**Forschungsschwerpunkt 3: Vaskuläre Plastizität**

Leitung: I. Buschmann / H. Peters

Die Gefäßwand ist ein aktives, flexibles und integrierendes Organ, das aus zellulären (Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Adventizellen und Fibroblasten) und nicht-zellulären Bestandteilen (extrazelluläre Matrix) gebildet wird. Die Elemente der Gefäßwand verändern und reorganisieren sich fortwährend in dynamischer Weise in Zahl und Form. Sie reagieren auf physiologische Stimuli, um die Integrität der Gefäßwand unter normalen Bedingungen aufrechtzuerhalten. Sie reagieren aber auch auf pathophysiologische Stimuli, um im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen aktiv am Krankheitsgeschehen teilzunehmen. Der Begriff »Vascular Plasticity« fasst die Antworten der Gefäßwand in Physiologie und Pathophysiologie zusammen und dient als Überschrift für diesen CCR-Forschungsschwerpunkt.

Im Center for Vascular Research gibt es derzeit eine Reihe laufender Forschungsprojekte, die im Bereich Vascular Plasticity anzusiedeln sind. Einige von ihnen sind im EU Programm Early Stage Training CARDIO-VASC integriert, andere werden im Rahmen einzelner Arbeitsgruppen durchgeführt. Die CCR-Projekte, die sich derzeit auf Veränderungen der Gefäßwand fokussieren, reichen von

- Herz, Gehirn, Niere, Aorta bis hin zu Extremitäten (interdisziplinärer Ansatz) im Bereich Innere Medizin, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie als auch Grundlagenforschung (Biochemie, Physiologie, etc.).
- Schlaganfall, Myokardinfarkt und Hypertrophie, Aortenaneurysmbildung, Diabetis- und Adipositasbedingte Veränderungen des Herzens, Retina und der Nieren, chronisch-fortschreitende Nierenerkrankungen, Glomerulosklerose, Transplantation bis hin zur Arteriogenese nach Gefäßverschluss, und
- Beteiligungen von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, NO-cGMP Signaltransduktion, Transforming Growth Factor-Beta, Endothelinen, Östrogenen bis hin zu PPAR's.

Die Gruppe »CCR-Vascular-Plasticity« ist ein relativ junger Forschungsschwerpunkt am CCR. Eines ihrer vorrangigen Aufgaben ist die Förderung von Kooperationen innerhalb und außerhalb des CCR mit dem Ziel, einen wissenschaftlichen Mehrwert zu erreichen. Daher konzentriert sich dieser Forschungsschwerpunkt auf Projekte, die sich auf die Forschungsexpertise von zwei oder mehr Gruppen gründen und deren Durchführung für eine Gruppe allein nicht möglich wäre. Die soweit definierten gemeinsamen Forschungsschwerpunkte von »CCR-Vascular-Plasticity«

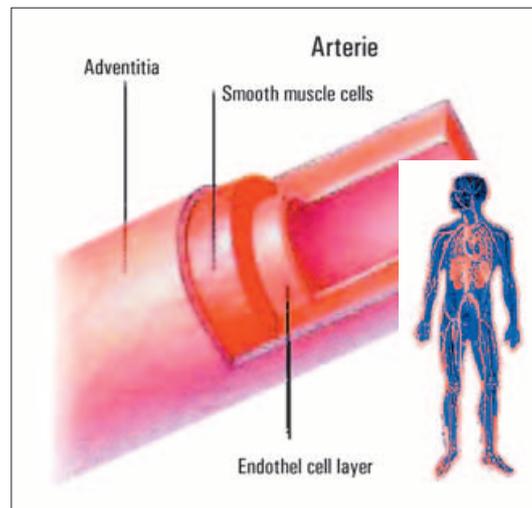


Abb. 4 Die Plastizität von Blutgefäßen ist Forschungsgegenstand der AG »Vascular Plasticity« im CCR.

sind Interaktionen zwischen Arteriogenese, milder Urämie, Aorten-Outward-Remodeling und Transplantatvaskulopathie im Hinblick auf die zugrunde liegenden Mechanismen und möglicher therapeutischer Targets. Die Aktivitäten von »CCR-Vascular-Plasticity« sollen in einen gemeinsamen Forschungsantrag münden, der potentiell an das BMBF oder an die Europäische Union gerichtet werden soll.

**Forschungsschwerpunkt 4: Kardiovaskuläre Immunologie**

Leitung: D. Dragun / U. Querfeld

Angiotensin II (Ang II) ist für kardiovaskuläre Regulationsmechanismen und vaskuläre Pathobiologie von zentraler Bedeutung. Neueste Ergebnisse zeigen, dass Ang II in zahlreichen pathologischen Gefäßprozessen Blutdruck unabhängig als inflammatorisches Zytokin agiert. Die Bindung von Ang II an seine Rezeptoren bewirkt die Transkription proinflammatorischer Mediatoren im residenten Gewebe und in einer Vielzahl infiltrierender Zellen. Ang II kann durch Stimulierung des AT1-Rezeptors (AT1R) bei Abwesenheit jeglicher anderer exogener Stimuli die Proliferation von murinen Milzlymphozyten triggern, was auf eine Rolle von Ang II bei der adaptiven Immunantwort hinweist. Daher schlägt der biologische Effekt von Ang II eine Brücke zwischen dem kardiovaskulären und dem Immunsystem und lässt Bemühungen um die »kardiovaskuläre Immunologie« lohnenswert erscheinen.

Der AT1R mediert die meisten physiologischen und pathophysiologischen Antworten auf Ang II. Darüber

hinaus scheinen agonistische Immunglobuline, die den AT1R aktivieren (AT1RAA), ähnliche Effekte wie Ang II auszulösen. Unsere Daten stützen die Existenz und pathogenetische Rolle von AT1RAA in Transplantationspatienten, schwangeren Frauen mit Präeklampsie und neuerdings auch in Patienten mit pulmonaler, kardialer und renaler Beteiligung bei systemischer Sklerodermie. AT1RAA binden und aktivieren ihr molekulares Target, den AT1R, indem sie Epitope auf dem zweiten extrazellulären Loop erkennen. Die Bindung von AT1RAA an den AT1R löst die Transkription von proinflammatorischen Mediatoren sowohl in ortständigen als auch in vielen infiltrierenden Zelltypen aus. Bis jetzt ist ungeklärt, ob eine AT1RAA assoziierte Autoimmunerkrankung durch den allogenetischen Kontext von Präeklampsie oder Nierentransplantation manifest wird, oder durch den extremen proinflammatorischen Zustand bei schweren Formen der systemischen Sklerodermie ausgelöst wird.

Die folgenden Fragen sind von besonderer klinischer Relevanz für ein besseres Verständnis des AT1RAA vermittelten Endorganschadens:

- (1) Warum induzieren AT1RAA eine schwere organspezifische vaskuläre Schädigung im Nierenallograft und der präeklampsischen Plazenta, aber nicht in allen anderen Geweben, die den AT1R exprimieren?
- (2) Warum entwickeln Patienten mit den drei genannten Krankheiten im Krankheitsverlauf eine arterielle Hypertonie und ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko?
- (3) Wirken AT1RAA wie ein natürlicher Ligand oder gibt es Unterschiede zwischen Ang II und AT1RAA bei der Interaktion mit dem Zielrezeptor in Hinblick auf Rezeptordesensibilisierung und intrazellulärer Signaltransduktion?
- (4) Wirken AT1RAA als intrinsische Immunstimulatoren oder sind sie lediglich Verstärker der Inflammation und verbinden dadurch angeborene und erworbene Immunantworten?
- (5) Wie kommt es zur Bildung von AT1RAA? Besteht eine Assoziation zu viralen oder bakteriellen Antigenen und welche Bedeutung hat molekulares Mimikry?
- (6) Besteht eine genetische Prädisposition zur Autoimmunität in Patienten, die AT1RAA entwickeln und schließlich
- (7) auf welche Weise wirkt die spezifische AT1R-Blockade als effektive zusätzliche Therapiestrategie zur Antikörperentfernung?

Die Zusammenarbeit über Fachgrenzen hinweg zwischen den Gruppen des CCR und Gruppen des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité, des Max-Planck-Instituts für Infektiologie, dem Deutschen Rheumaforschungszentrum sowie den klinischen Abteilungen für Nephrologie, pädiatrische Nephrolo-

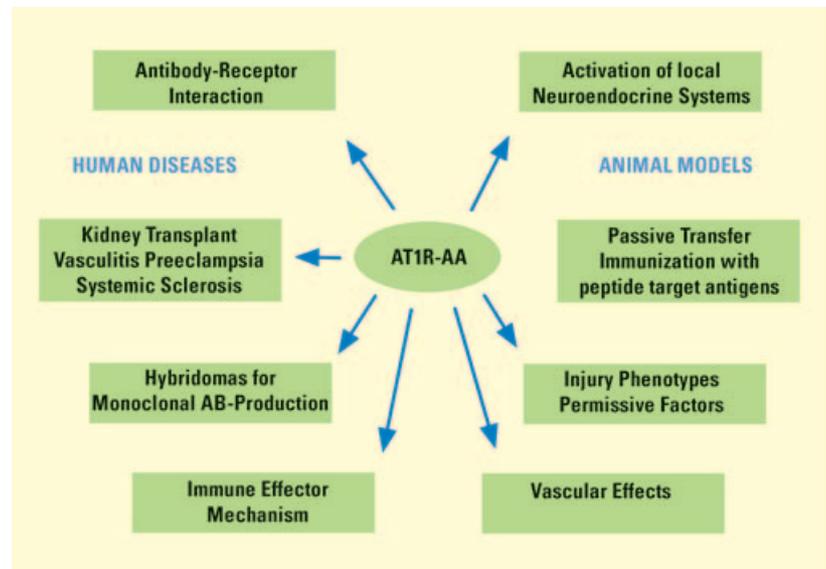


Abb. 5  
Beteiligung von AT1R-AA an humanen Erkrankungen mit schematischer Darstellung der experimentellen Ansätze zur Klärung deren pathophysiologischer Bedeutung.

gie, Rheumatologie und Kardiologie der unterschiedlichen Charité-Campi mit ihren vielfältigen Expertisen ist das geeignete Mittel, um signifikante translationelle Impulse in den beschriebenen Projekten zu erreichen und wichtige Fragen der AT1RAA-Biologie zu beantworten.

**Forschungsschwerpunkt 5:  
Kardiometabolische Erkrankungen**

Leitung: S. Anker / C. Tschöpe

Dieser Forschungsschwerpunkt befindet sich in fortgeschrittener Planung und soll ab dem Jahre 2007 realisiert werden.

**Perspektiven**

Nachdem die Fusion zwischen den Berliner Medizinischen Fakultäten Charité/Humboldt-Universität und Freie Universität vollzogen wurde, ist das CCR nunmehr eine Institution der vereinigten Charité – Universitätsmedizin Berlin und steht nach wie vor unter der Aufsicht des Dekans. Ein internationaler externer Wissenschaftlicher Beirat (siehe Infobox 2) evaluiert seine Aktivitäten und hilft bei der zeitlich gebundenen Vergabe von Forschungsflächen an qualifizierte Bewerber. Im Dezember 2006, drei Jahre nach seiner Gründung stellt sich das CCR erstmalig einer formalen externen Begutachtung.

Die Leitungsstruktur des CCR ist in der Infobox 2 dargestellt. Die damit bisher gemachten Erfahrungen sind durchaus positiv; insbesondere hat sich der monatlich tagende Nutzerrat als eine Art Parlament des Hauses zu einer wichtigen Vermittlungsstation zwischen den *bench workers* und der Zentrumsleitung entwickelt.

Seit der Eröffnung sind nunmehr fast drei Jahre vergangen, in denen die Wissenschaftler am CCR schnelle und kontinuierliche Aufbauarbeit geleistet haben. Gemeinsam mit einer Vielzahl von Kollegen an den verschiedenen Standorten der Charité und in Kooperation mit anderen Berliner wissenschaftlichen Institutionen wie dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Dahlem und dem Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch wurden eine Reihe von wissenschaftlichen Projektanträgen auf den Weg gebracht, welche bereits genehmigt sind, z.B. das DFG-Graduiertenkolleg 754 *Geschlechtsspezifische Mechanismen bei der Myokardhypertrophie* (Sprecherin Vera Regitz-Zagrosek) oder Projekte im Nationalen Genom-Netzwerk (NGFN-2) des BMBF (Th. Unger). Als erstes, ganz aus dem CCR entstandenem Gemeinschaftsprojekt konnte im letzten Jahr unter der Lei-

tung von Patricia Ruiz ein europäisches Graduiertenkolleg ans CCR geholt werden (Marie-Curie, Cardio-vasc), welches 10 Doktoranden (*Graduate Students*) aus verschiedenen Ländern im Rahmen wissenschaftlicher Projekte am CCR die Möglichkeit zur Erlangung eines naturwissenschaftlichen bzw. medizinischen Doktorgrades gewährt. Darüber hinaus eröffnet eine *International Fellowship* der Medizinischen Fakultäten Padua-Gdansk-Berlin weiteren Graduierten die Möglichkeit zur Dissertation am CCR.

Im Rahmen des vom BMBF geförderten Berliner Centrums für Regenerative Therapie (BCRT) wurde eine kardiovaskuläre Plattform etabliert, die zur Zeit von PD Dr. C. Tschöpe koordiniert wird und somit auch im CCR vertreten ist.

Andere Beteiligungen betreffen eine Exzellenzinitiative der EU im Rahmen des 6. Förderprogrammes »Genetics of Hypertension« (Th. Unger), die gerade angelaufen ist. Im Rahmen dieses Projektes werden Gen-Polymorphismen in hypertensiven Populationen in Deutschland, Frankreich und Belgien hinsichtlich ihrer Relevanz für die Pathogenese der Hypertonie und verwandter Erkrankungen sowie möglicher therapeutischer Ansätze zusammen mit der Arbeitsgruppe von Friedrich Luft (MDC/ Helios Kliniken Berlin-Buch) sowie 24 weiteren europäischen Arbeitsgruppen untersucht.

Weitere gemeinsame Projekte des CCR mit anderen Institutionen der Charité und Berliner Akademischen Einrichtungen befinden sich gegenwärtig in Begutachtungsverfahren bei der DFG: Eine interdisziplinäre Forschergruppe, die von Ulrich Kintscher und Thomas Unger geleitet wird, beschäftigt sich mit dem Thema *Nukleäre Faktoren bei kardio-metabolischen Erkrankungen*. Eine in der Begutachtung befindliche Initiative zu einem Sonderforschungsbereich der DFG mit dem Titel *Vaskuläre Stressfaktoren* unter der Federführung des Klinischen Pharmakologen Martin Paul und des Physiologen Axel Pries wird u.a. mit mehreren Projekten aus dem CCR gespeist.

Eine DFG-Forschergruppe *Geschlechterunterschiede bei der Entstehung der Myokardhypertrophie*, geleitet von Vera Regitz-Zagrosek sowie eine Beteiligung am Transatlantischen Netzwerk der *Fondation Leducq* (Unger/Kintscher) sind in fortgeschrittener Planung vor der Einreichung.

Die Projektleiter haben für ihre wissenschaftliche Arbeit im CCR seit der Gründung des CCR im Jahre 2003 insgesamt den Betrag von ca. 10,5 Mio Euro ein-



**Infobox 2:**

**Leistungsstruktur des CCR**

---

**CENTER FOR  
CARDIOVASCULAR  
RESEARCH**

*Vorstand:*  
 Prof. Thomas Unger (Vors.)  
 Prof. Vera Regitz-Zagrosek (stellv. Vors.)  
 Vertreter/in des Nutzerrates  
 Prodekan für Forschung  
 Vertreter/in der Zentralen Tierversuchseinrichtung (beratend)

*Nutzerrat:*  
 alle Projektleiter  
 Wissenschaftlicher Beirat:  
 Prof. Th. Braun (Molekulargenetiker, Bad Nauheim)  
 Prof. H. Drexler (Kardiologe, Hannover)  
 Prof. J. Floege (Nephrologe, Aachen)  
 Prof. X. Jeunemaitre (Molekulargenetiker, Paris)  
 Prof. J. J. Mercadier (Kardiologe, Paris)  
 Prof. Th. Philipp (Hypertensiologe, Essen)  
 Prof. E. Ritz (Nephrologe, Heidelberg)  
 Prof. H. Ruskuaho (Pharmakologe, Oulu)  
 Prof. B. Schölkens (Pharmakologe, Frankfurt/M)  
 Prof. M. H. Tschöp (Diabetologe, Cincinnati, Ohio)

**Internet:**  
[www.ccr.charite.de](http://www.ccr.charite.de)

geworben. Diese Summe setzt sich zusammen aus Anschlag- und Bonusfinanzierung der Charité sowie aus Drittmitteln von Seiten der DFG, des BMBF, der Europäischen Union, Stiftungen und der Industrie.

Als ein Maß der wissenschaftlichen Produktivität wird heute vornehmlich der sogenannte *Impact Factor* angesehen, der im Prinzip anzeigt, wie oft wissenschaftliche Arbeiten von Kollegen zitiert werden und damit, welchen Eindruck sie auf die internationale wissenschaftliche Welt gemacht haben. Die Forscher des CCR haben mit ihren Publikationen seit 2003 zusammen einen *Impact Factor* von 1.520 Punkten erarbeitet, eine Zahl, die sich sehen lassen kann.

Wir haben unsere gemeinsame Arbeit am CCR mit großen Hoffnungen und Erwartungen begonnen in einer Zeit, die es neuen wissenschaftlichen Unternehmungen dieser Art in Deutschland nicht leicht macht. Wir sind der Überzeugung, dass der so notwendige Fortschritt auf dem Gebiet der Herz-Kreislaufforschung und seine Übersetzung in neue Therapieansätze nur durch interdisziplinäre Kooperation erreicht werden kann, und wir haben im Sinne dieser Überzeugung auch schon eine Reihe von Leistungen vollbracht. Das CCR stellt sicherlich ein innovatives, von großem Idealismus getragenes Modell in der kardiovaskulären Forschung dar. Ob es letztlich Erfolg haben wird, hängt jedoch nicht nur von den kooperativen wissenschaftlichen Leistungen seiner Mitglieder ab, sondern auch von externen Faktoren wie z.B. der öffentlichen Akzeptanz und Förderung des Forschungsbereichs Kardiovaskuläre Medizin.



**Prof. Dr. Thomas Unger**

Jg. 1950. Nach dem Studium der Humanmedizin (LMU München; University of Leeds (UK); Universität Heidelberg) wurde Thomas Unger 1976 zum Dr. med. promoviert. Von 1976–1978 war er Research Fellow am Clinical Research Institute of Montreal (Canada) und anschließend bis 1986 wissenschaftlicher Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg, wo er sich 1982 habilitierte. 1986 wurde Thomas Unger auf die Professur für Pharmakologie und 1990 auf die Professur für Experimentelle Hypertonieforschung am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg berufen. Von 1994–2000 war er Direktor des Instituts für Pharmakologie der Universität Kiel. 2001 wurde er als Professor und Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie an die Charité – Universitätsmedizin Berlin berufen. Seit 2003 ist er zugleich Direktor des Center for Cardiovascular Research (CCR) der Charité.



**Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek**

Jg. 1953. Vera Regitz-Zagrosek begann ihre Laufbahn am MPI für Experimentelle Kardiologie in Bad Nauheim. Nach Aufenthalt am Dept. of Biochemistry, Madison, Wisconsin und DH München ist sie seit 1986 am Deutschen Herzzentrum Berlin tätig, seit April 2001 in der Abt. für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 1996 wurde sie auf die Professur für Innere Medizin und 2002 für Frauenspezifische Gesundheitsforschung mit Schwerpunkt Herzkreislauf-Erkrankungen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin berufen. Sie ist stellvertretende Vorsitzende des Centers for Cardiovascular Research und seit 2003 Sprecherin des Zentrums für Geschlechterforschung in der Medizin. Ihre Forschungsschwerpunkte sind die molekularen und genetischen Grundlagen der Herzinsuffizienz und geschlechtsspezifische Aspekte von Herzerkrankungen.

**Kontakt**  
 Humboldt-Universität  
 zu Berlin  
 Charité – Universitäts-  
 medizin Berlin  
 Center for Cardiovascular  
 Research (CCR)  
 Sitz: Hessische Strasse 3–4  
 10115 Berlin  
 Tel.: +49 30 450–525 002  
 Fax: +49 30 450–539 989  
 E-Mail: thomas.unger@  
 charite.de