



ABSTRACTS – Leopoldina-Vorlesung und Symposium

Translational medicine – basic science meets practical applications

12. – 13. Juli 2017

Nationale Akademie der Wissenschaften | Jägerberg 1 | 06108 Halle (Saale)

Mittwoch, 12. Juli 2017 | 17:30 – 19:30 Uhr

17:30 – 18:30 Uhr **Übergabe der Urkunden an die neuen Mitglieder der Klasse III – Medizin**

18:30 – 19:30 Uhr

Wie Stress unter die Haut geht: Molekulare Mechanismen von Gen-Umwelt-Interaktionen und ihre Bedeutung für psychiatrische Erkrankungen

Dr. Dr. med. univ. Elisabeth Binder ML, Geschäftsführende Direktorin, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Stress und traumatische Erfahrungen im Kindes- und Erwachsenenalter sind besonders starke Risikofaktoren für eine spätere Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere von Angst- und Depressionsstörungen. Wie lassen sich die langanhaltenden biologischen Effekte solcher Ereignisse erklären? Wie verändern sie die Funktion von Zellen? Elisabeth Binder erklärt, wie Stress sich in unsere DNA „einschreiben“ kann. Das erfolgt insbesondere durch epigenetische Mechanismen wie die DNA-Methylierung, die Histon-Modifikation oder nicht-kodierende RNAs. Sie beleuchtet, wie genetische Unterschiede unsere Stressantwort von der molekularen Ebene bis zur Verhaltensebene verändern und wie Gen-Umwelt-Interaktionen das Risiko, an Stress-abhängigen Erkrankungen zu leiden, verändern. Abschließend werden Folgerungen für Diagnose und Therapie von psychiatrischen Erkrankungen gezogen.

Donnerstag, 13. Juli 2017 | 11:00 – 15:30 Uhr

11:00 Uhr

Begrüßung

Prof. Dr. Thomas Krieg ML, Sprecher der Klasse III
Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln

11:05 Uhr

The importance of sticking together

Prof. Kathleen J. Green PhD, ML, Joseph L. Mayberry Professor, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

The evolution of multicellularity required that cells develop ways of coming together to form tissues and organs. Primitive cell-cell adhesion molecules called cadherins first appeared in single-celled organisms, where it is speculated that they may have functioned in capturing prey. These molecules later organized into intercellular junctions, points of contact associated with the cell's cytoskeleton that brought cells together in a dynamic fashion to form tissues and organs. As organisms continued to increase in size and complexity, and began to experience new environmental challenges associated with a terrestrial lifestyle, the desmosomal cadherin subfamily appeared. These new cadherins ensured that tissues under mechanical stress such as skin

and heart maintained their structural integrity. Expansion of the cadherin family also provided an opportunity for new functions to evolve, which transcend their essential role in adhesion. These functions are critical for creating the multi-layered epidermis that covers our entire body, providing protection against the sun, water loss, and pathogens in addition to mechanical insults.

We have uncovered how desmosomal cadherins and their associated proteins integrate chemical and mechanical signals important for synthesizing biochemical building blocks that create the skin barrier while also promoting transit of cells from the basal proliferating layer of the epidermis into the superficial layers on their way to the skin's surface. Our work also supports the idea that one of these desmosomal cadherins, called desmoglein 1, acts as a sensor of environmental stress including UV radiation and reactive oxygen species. Loss of desmoglein 1 in humans results in a lethal systemic syndrome involving severe allergies and metabolic wasting and has been associated with poor prognosis in head and neck cancer. Desmosomal cadherins and their associated proteins are also critical for coordinating mechanical and electrochemical functions in the vertebrate heart, and mutation of genes encoding these proteins results in arrhythmia cardiomyopathy, which can result in sudden death. Collectively, our studies promise not only to elucidate how cytoarchitectural systems are structurally and functionally integrated within a complex tissue, but also how disabling specific nodes in the network contributes to human disease.

11:45 Uhr

How hearing happens – molecular physiology and optogenetic restoration

Prof. Dr. Tobias Moser ML, Institut für Auditorische Neurowissenschaften & InnenOhrLabor, Universitätsmedizin Göttingen

The sense of hearing is truly fascinating from a basic science point of view. For example, neural mechanisms enable the processing of information in the ear and early auditory pathway at rates of hundreds per second over hours with submillisecond temporal precision. Downstream of sophisticated micromechanics and sensory transduction, inner hair cells of the ear need to pass on all information via their ribbon synapses. Here, each synapse drives a single auditory neuron to fire at high rates. Interestingly, the presynaptic active zones within a given hair cell vary in their Ca²⁺ signaling. This likely enables the inner hair cell to decompose auditory information into functionally distinct neuronal channels to the brain for wide dynamic range coding. Synaptic sound encoding involves efficient use of presynaptic glutamate release for spike generation, whereby release of a single vesicle might suffice to trigger an action potential. The ribbon synapse of inner hair cells, employs an unconventional molecular composition that likely evolved to meet these high functional demands. For example, efficient vesicle replenishment to the active zone - required to sustain the high rates of sound encoding - depends on otoferlin. Genetic defects of otoferlin cause human auditory synaptopathy – a peculiar non-syndromic hearing impairment. So far, no causal treatment is available for such sensorineural hearing impairment. Efforts are undertaken to replace defect genes for future viral gene therapy. Moreover, the use of optogenetics to stimulate the auditory nerve for future cochlear implants with improved frequency and intensity resolution of coding. Towards this end efficient viral gene replacement for exemplary gene defects and proof of principle for optogenetic restoration has been obtained in rodents.

12:30 Uhr

New perspectives in neurodegenerative diseases

Prof. Dr. Pierluigi Nicotera ML, Wissenschaftlicher Direktor, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn

14:00 Uhr

The beauty of decay: molecular imaging and radionuclide therapy of tumours using radiolabelled peptides

Prof. Dr. Marion de Jong ML, Department für Nuklearmedizin und Radiologie, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Niederlande

This presentation will present recent developments in the field of radiopeptides and their applications in imaging and treatment of cancer. Selective receptor-targeting radiopeptides have emerged as a very important class of radiopharmaceuticals for molecular imaging and therapy of tumours that overexpress peptide receptors on the cell membrane. After such peptides labeled with gamma-emitting radionuclides bind to their receptors, they allow visualization of receptor-expressing tumours non-invasively. Peptides labeled with beta- or alpha-particle emitters can eradicate receptor-expressing tumours, both primary lesions as well as metastases. In the clinic we imaged thousands patients suffering from neuroendocrine tumours using radiolabelled somatostatin analogues, whereas many successful treatments were given as well. Our efforts now concentrate on widening the therapeutic window by increasing the tumour radiation dose and/or decreasing the dose to healthy tissues. To enlarge the panel of tumours targeted by radiopeptides, we also design and (pre)clinically evaluate analogues of other peptide families, including GRP-R, CCK-R, and PSMA binding analogues, that hold great potential for diagnostic imaging and targeted radionuclide therapy as well. It is anticipated that in the near future these peptides will find applications in nuclear oncology.

14:45 Uhr

Synovial fibroblasts: a wolf in sheep's clothing

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner ML, Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Justus-Liebig Universität Giessen

Fibroblasten gelten gemeinhin als sehr angenehme Mitarbeiter zum Erhalt der Homöostase des Körpers. Sie sind eine tragende Säule zum Aufbau und notwendigen Umbau des allgegenwärtigen Bindegewebes, ermöglichen eine zügige Wundheilung und synthetisieren vor allem in den Gelenken lubrizierende Substanzen, die eine flüssige Fortbewegung erst ermöglichen. Diese Eigenschaften behalten sie aufgrund ihrer Robustheit über die gesamte Lebensdauer des Organismus im Wesentlichen bei. Diese den Fibroblasten eigene "Trägheit" beinhaltet aber bei Abweichung vom Normalen auch die Gefahr, dass beim Wechsel vom Schaf zum Wolf, diese Eigenschaften genauso hartnäckig einen Krankheitsprozess vorantreiben können. Die einfache, wenngleich genauso belastende Aktivierungsstufe ist die mehr oder weniger ungehemmte pathologische Matrixproduktion, beginnend beim Keloid und endend beim kompletten fibrotischen Durchbau des Bindegewebes bei der systemischen Sklerose. Noch aggressiver zeigen sich die Fibroblasten bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Hier wandeln sich diese unter dem Einfluss eines Entzündungsmilieus und epigenetischen Faktoren in transformiert erscheinende aggressiv-destruktiv agierende Zellen um, die nicht nur in der Lage sind, in kürzester Zeit Gelenke und Bindegewebe irreversibel zu schädigen, sie besitzen auch die Eigenschaft, metastasenartig diese Aggressivität in bisher gesunde Gelenke weiterzutragen. Dies verbunden mit der Fähigkeit, nicht nur selbst zahlreiche Zytokine und matrixabbauende Enzyme zu synthetisieren sondern auch weitere proinflammatorische Moleküle, die eigentlich anderen Zellarten vorbehalten sind, zum Beispiel die Adipokine. Die wissenschaftliche Demaskierung dieses Wolfs im Schafspelz gehört daher derzeit zu den spannendsten Bereichen der Rheumatologie und Entzündungsmedizin.

Bitte melden Sie sich bis zum 3. Juli 2017 für das Symposium an unter:

www.leopoldina.org/de/medizin-2017