JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK

Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“

MOI
MOLEKÜLE DER INFektion
MANCHOT GRADUIERTENSCHULE

Hintergrund

Die infektionsmedizinische und infektionsbiologische Forschung hat sich an der Heinrich-Heine-Universität in den letzten Jahren zu einem wichtigen Forschungsschwerpunkt entwickelt und erfährt vielfältige Förderung auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene. Das jüngste Glied in einer Reihe strukturierter Fördermaßnahmen im Bereich der Infektionsforschung stellt die Manchot Graduiertenschule dar, die im Sommer 2009 bewilligt wurde und zum Oktober 2009 ihre Arbeit aufnehmen wird. Die Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ (GS MOI) kombiniert ausgewählte infektionsrelevante Forschungsprojekte mit einer neuartigen, strukturierten Ausbildung der daran beteiligten Doktoranden. Die GS MOI komplementiert somit strukturierte Fördermaßnahmen wie die DFG-Forschergruppe 729 (Sprecher: Univ.-Prof. Dr. Klaus Pfeffer) mit einer Graduiertenschule, die ihren Fokus neben exzellenter Infektionsforschung auf eine umfassende Ausbildung der Doktoranden dieses Forschungsgebietes legt. Realisiert werden konnte die Graduiertenschule durch die großartige Unterstützung der Jürgen Manchot Stiftung, die sich der Förderung der Infektionsforschung an der Heinrich-Heine-Universität in besonderer Weise verpflichtet fühlt.

Ab Oktober 2009 bietet die GS MOI herausragenden und vielversprechenden Promotionsstudierenden eine exzellente wissenschaftliche Qualifizierung, zahlreiche interdisziplinäre Forschungsprojekte, eine umfassende Ausbildung in Theorie und Praxis infektionsbiologischer und infektionsmedizinischer Methoden sowie ein innovatives und weiterqualifizierendes Lehrprogramm in wichtigen Schlüsselqualifikationen. Die Finanzierung der Promotionsstudien wird dabei durch hochdotierte Promotionsstipendien und Zuschüsse zu Forschungsmitteln und zu Reisekosten gewährleistet. Die GS MOI wird neben den Stipendiaten der Graduiertenschule auch Promovierende der anderen strukturierten Fördermaßnahmen zur Infektionsforschung an der Heinrich-Heine-Universität als Kollegiaten aufnehmen. Hierdurch wird die gesamte Infektionsforschung am Standort Düsseldorf vom innovativen Ausbildungskonzept der GS MOI profitieren. Eine Besonderheit ist auch die fakultätsübergreifende Struktur der GS MOI, in der sich sechs Kolleginnen und Kollegen aus der Grundlagenforschung (Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät) und sechs Kolleginnen und Kollegen aus der Medizinischen Fakultät sowie eine Kollegin aus dem Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH zusammengeschlossen haben. Dies stellt für die Stipendiaten und Kollegiaten eine

einmalige Möglichkeit dar, Infektionsforschung in seiner ganzen Bandbreite am interdisziplinären Schnittpunkt der Naturwissenschaften und der Medizin zu erlernen.

Warum benötigen wir eine Infektionsforschung?

Auch heute sind Infektionen eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Parallel dazu verlieren Antibiotika und andere Medikamente ihre Wirkung, weil die Erreger „gelernt“ haben, sich daran anzupassen und Resistenzen zu entwickeln. Das Auftauchen neuer Krankheiten und neuer Erregervarianten (zum Beispiel BSE, SARS, Vogelgrippe, amerikanische Schweinegrippe) dokumentiert die Flexibilität und Kreativität der Natur bei diesen Prozessen. Auch kann man ein Wiedererstarken von Infektionskrankheiten beobachten: Die immer weiter zunehmende Globalisierung erhöht den Kontakt zwischen Menschen verschiedener Länder und Kontinente und damit das Risiko eines Kontaktes mit bisher nur endemisch relevanten Krankheitserregern. Auch die Armut in vielen Teilen der Erde trägt ihren Teil dazu bei. So schätzt die Weltgesundheitsorganisation, dass 45 Prozent aller Krankheitsfälle in den Entwicklungsländern entscheidend durch Armut mit ausgelöst werden, wovon ein Drittel Infektionskrankheiten sind. In Summe fördern all diese Faktoren die Ausbreitung von pathogenen Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten. Insbesondere vor dem Hintergrund einer rasant zunehmenden Antibiotikaresistenz verschiedener Erreger erscheint die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe mehr als zwingend notwendig.

Neben den akuten Risiken einer Infektion gibt es jedoch noch weitere Folgen für infizierte Menschen. So droht bei vielen chronischen viralen, bakteriellen oder parasitären Infektionen als Spätfolge die Entwicklung von Krebs. Etwa 20 Prozent aller Krebserkrankungen weltweit sind durch Infektionen bedingt. Die weltweit erste Entdeckung des Zusammenhangs einer Virusinfektion mit Krebs wurde im Jahr 2008 mit dem Nobelpreis für Prof. zur Hausen (Universität Heidelberg) gewürdigt, der Papillomaviren als Auslöser des Gebärmutterhalskrebses identifizierte. Diese Erkenntnisse führten in der Folge zur Einführung einer von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfung gegen Papillomaviren. Auch bei anderen Viren wurden solche Zusammenhänge aufgedeckt. So kann die Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus das Risiko der Entstehung von Leberkrebs reduzieren, und die HIV-Infektion gilt als großer, aber zurzeit molekular noch unvollständig verstandener Risikofaktor für die Tumorentwicklung. Auch bakterielle Infektionen wurden bereits als Krebsauslöser identifiziert. So wurde *Helicobacter pylori*, eines der weltweit verbreitetsten bakteriellen Pathogene, als ursächlicher Auslöser für Magenkrebs identifiziert. Andere Bakterien wie die Chlamydien werden als Koauslöser des Zervixkarzinoms diskutiert. Zusammenfassend muss man jedoch feststellen, dass der Beitrag vieler Pathogene zur Krebsentwicklung vollkommen ungeklärt ist. Ein molekulares Verständnis der Mechanismen mikrobiell induzierter chronischer Entzündungen und damit verbundener Karzinogenese ist essenziell, da es die Möglichkeit eröffnet, vorbeugende Therapieansätze zu entwickeln. Nicht zuletzt aus diesem Grund rückt die Entwicklung von Impfstoffen gegen Erreger wie HIV, CMV oder Chlamydien aktuell immer stärker in den Fokus der heutigen Erregerforschung.

Viele Pathogene weisen außerdem eine extrem hohe Prävalenz in der Bevölkerung auf, was aufgrund ihrer Fähigkeit zur Persistenz, zur Etablierung von Zweitinfektionen und

der Beziehung zu Krebs von erheblicher Bedeutung für die Volksgesundheit ist. So sind beispielsweise weltweit 33 Millionen Menschen HIV-infiziert, zwei Millionen Menschen sterben weltweit jährlich an AIDS und circa 2,7 Millionen Neuinfizierte kommen jährlich hinzu.¹ Für bestimmte Herpesviren wie das Cytomegalovirus beträgt die Durchseuchung der Bevölkerung 50 Prozent und ist begleitet von einer lebenslangen Persistenz des Erregers in den Infizierten. Auch Bakterien wie Chlamydien weisen beträchtliche Infektionsraten auf: Über 90 Millionen Neuinfektionen werden weltweit für *Chlamydia trachomatis* gefunden, die unbehandelt zur Erblindung führen. Zwischen 50 und 80 Prozent der erwachsenen Bevölkerung wurden zumindest einmal in ihrem Leben durch *Chlamydia pneumoniae* infiziert, was zur Entstehung schwerer Pneumonien führen und mit der Entwicklung von Arteriosklerose assoziiert sein kann. Auch eukaryotische Parasiten wie Toxoplasmen erreichen Durchseuchungsraten von 50 Prozent und mehr. Pilzinfektionen betreffen ebenfalls weite Kreise der Bevölkerung und können von oberflächlichen Rachenraum- oder Hautinfektionen bis hin zu systemischen, lebensbedrohenden Mykosen führen. So werden circa 70 Prozent aller Krankenhausinfektionen mit Pilzen durch *Candida spp.* und 20 Prozent von *Aspergillus spp.* verursacht, und die prophylaktische Gabe von Antimycotika führt zur Selektion resistenter Stämme unter der kommensalen Pilzflora.

Vor diesem Hintergrund ist es daher zwingend notwendig, die Pathogenitätsmechanismen relevanter Viren und prokaryotischer sowie eukaryotischer Erreger tiefgreifender zu verstehen, um so Ansätze zu ihrer Bekämpfung und letztendlich Möglichkeiten zur Impfprävention zu entwickeln. Im Zentrum der aktuellen Forschung muss also die Entschlüsselung essenzieller Infektionsmechanismen der Pathogenen selbst stehen. Andererseits muss man auch die Mechanismen aufklären, die nach einer Infektion in einer menschlichen Zelle, einem Organ oder dem ganzen Organismus induziert werden und die von der Induktion des Zelltods der infizierten Zelle bis zum Aufbau einer stabilen Immunantwort des befallenen Systems reichen. Besondere Aufmerksamkeit wird man auch der Erforschung der intensiven molekularen Interaktion zwischen Erreger und infizierter Wirtszelle schenken, die für eine erfolgreiche Etablierung der Infektion von entscheidender Bedeutung ist.

Die GS MOI widmet sich daher der Erforschung molekularer Mechanismen der Infektion durch Viren, Bakterien und Parasiten/Pilze. Die individuellen Teilprojekte werden im Folgenden in gebotener Kürze dargestellt.

Die GS-MOI-Forschungsschwerpunkte: Von der Struktur infektionsrelevanter Moleküle bis zur Analyse der Immunantwort nach einer Infektion

Die Entschlüsselung molekularer Prozesse einer Infektion und der daran beteiligten Strukturen ist die Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Interventionsstrategien. In vielen Fällen hat erst die Aufklärung der Raumstruktur eines für die Infektion wichtigen Proteins Ansatzpunkte für dessen Inaktivierung geliefert, um so das Wachstum des Erregers respektive die Infektion selbst zu hemmen. Basierend auf diesen Ansatz konzentriert sich die GS MOI auf die funktionelle Charakterisierung wichtiger Moleküle, die für die Infektion und Pathogenität von Viren, Bakterien, Parasiten und Pilzen essenziell sind.

¹ Vgl. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (2008).

Im Rahmen der GS MOI beschäftigen sich im *Themengebiet 1* („Aspekte der HIV-1-Infektion“) insgesamt drei Arbeitsgruppen mit den Wirkmechanismen der HIV-Infektion. Das HI-Virus trägt als Retrovirus einzelsträngige RNA als Genominformation, die nach reverser Transkription als DNA-Genom in die humane Erbinformation eingebaut wird. Die hieraus resultierende Boten-RNA (mRNA) dient einerseits, nach extensiver Prozessierung (Spleißen), als Template für die Proteinbiosynthese viraler Proteine, andererseits in ihrer unprozessierten Form als neues virales Genom, das in die neuen Virushüllproteine verpackt wird.

Das *Projekt P1 (Schaal)* hat die Zielsetzung, die Wirkungsweise von Proteinen der Wirtszelle aufzuklären, die den komplexen Spleißvorgang regulieren und somit die Balance schaffen zwischen der Reifung zu translationsfähigen mRNAs einerseits und dem Vollängen-RNA-Genom andererseits.

Abb. 1: Die Expression des HIV-1-Glykoproteins auf der Zelloberfläche der Wirtszellen führt zu einer Membranfusion benachbarter Zellen. Hierdurch kommt es zur Ausbildung mehrkerniger Riesenzellen, die unter dem Lichtmikroskop leicht zu erkennen sind. (Abb. von Prof. Dr. Heiner Schaal, Institut für Virologie)

Im *Projekt P2 (Münk)* soll das Vorkommen und das antivirale Potenzial des humanen Proteins APOBEC3 (A3) als therapeutisches Agens gegen eine HIV-1-Infektion studiert werden. Normalerweise hat das wirtszelleigene A3-Protein eine antivirale Wirkung. Die Bindung des viralen Proteins Vif an das A3-Protein führt jedoch im Verlauf der HIV-Infektion dazu, dass dieses durch die wirtszelleigene Proteinqualitätskontrollmaschinerie abgebaut und so seine antivirale Aktivität ausgeschaltet wird.

Das *Projekt P3 (Willbold)* untersucht die molekularen Wechselwirkungen des viralen Nef-Proteins mit Molekülen neuronaler Zellen. Das Nef-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der HIV-assoziierten Demenz, die nach primärer Infektion der Immunzellen und Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch HIV-1 ausgelöst werden kann.

Abb. 2: Infektion der Atemwege (Pneumonie) durch *Chlamydia pneumoniae*. Die Bakterien vermehren sich ausschließlich in Säugerzellen; blau dargestellt die DNA im Zellkern der Wirtszelle, rot die Zytoskelettkomponente Aktin und grün ein chlamydienspezifisches Oberflächenprotein. (Abb. von Univ.-Prof. Dr. Johannes H. Hegemann, Institut für Funktionelle Genomforschung der Mikroorganismen)

Von vielen Pathogenen ist bekannt, dass sie unterschiedliche humane Zelltypen infizieren können. So konnte für Chlamydien gezeigt werden, dass sie sowohl in epitheliale wie auch in endotheliale Zellen eindringen. Hierbei nutzen die Erreger verschiedene Eintrittspforten; das heißt, sie präsentieren unterschiedliche Oberflächenproteine (Adhäsine), mit denen sie an spezifische Oberflächenstrukturen (Rezeptoren) der humanen Zelle andocken. Die Adhäsine aller Erreger stellen somit ein wichtiges Zielmolekül für Interventionsstrategien dar, denn die Verhinderung der Bindung eines Erregers an die Wirtszelle stoppt jeden möglichen Infektionsprozess. Nach der Adhäsion des Erregers an die Wirtszelle können die Pathogene zur Etablierung der Infektion Effektorproteine in die Wirtszelle einschleusen, um diese an die Bedürfnisse des Pathogens anzupassen. Eine spezielle Klasse bakterieller Effektorproteine mit Wirkung auf die Humanzelle sind so genannte Toxine. Die molekulare Funktionsweise dieser Toxine ist häufig unklar und ihre Rolle im Infektionsprozess unverstanden. In der GS MOI beschäftigen sich im *Themengebiet 2* („Wirkung bakterieller Proteine“) zwei Arbeitsgruppen mit der Aufklärung der Interaktionsmechanismen von Adhäsinen beziehungsweise Toxinen mit Humanzellen im Rahmen bakterieller Infektionen:

Das *Projekt P4* (Hegemann) konzentriert sich auf die molekulare Charakterisierung neu identifizierter Adhäsine des humanpathogenen Bakteriums *Chlamydia pneumoniae*. Insbesondere stehen hierbei die Rolle dieser Adhäsine im chlamydialen Infektionszyklus, die molekulare Aufklärung des zugrunde liegenden Adhäsionsprozesses und die potenzielle Verwendbarkeit dieser Adhäsine als Ziel für neue Impfstrategien im Vordergrund.

Im *Projekt P5 (Schmitt)* soll die Wirkungsweise des Toxins Haemolysin A (HlyA) aus uropathogenen *Escherichia coli* aufgeklärt werden, das nach Ausschleusung aus dem Bakterium menschliche Zellen lysieren kann, jedoch in sehr niedrigen Konzentrationen unter anderem immunologisch bedeutsame Reaktionen der Humanzellen hervorruft. Das Projekt konzentriert sich auf die Auflösung der dreidimensionalen Struktur von HlyA, die Analyse der Wirtszellreaktion auf die HlyA-Behandlung im Hinblick auf toxinstimulierte Signalwege und Mediatoren sowie die Aufklärung des Mechanismus der HlyA-Bindung an die humane Zellmembran und die dadurch ausgelöste Zelllyse.

Die klinische Bedeutung von Pilzinfektionen ist insbesondere bei immunsupprimierten Menschen (nach Organtransplantation, Chemotherapie und so weiter) sehr wichtig. So stellen Pilzinfektionen zum Beispiel für HIV-Patienten eine tödliche Gefahr dar. Der wichtigste Erreger von Mykosen beim Menschen ist die Hefe *Candida albicans*, die als Kommensale und opportunistisches Pathogen ständiger Bewohner vieler Menschen ist, aber in den letzten Jahren immer häufiger als Erreger von lebensbedrohenden systemischen Infektionen identifiziert wurde. Die große klinische Bedeutung von *Candida spp.* wird mit ihrer Fähigkeit erklärt, in zwei verschiedenen Formen vorzukommen (so genannter Dimorphismus). Insbesondere der Wechsel in die hyphale Wachstumsform stellt einen wesentlichen Pathogenitätsfaktor dar und setzt unter anderem die hierfür notwendige Reorganisation des Zytoskeletts voraus. Einige der regulatorischen Netzwerke, die für diesen morphologischen Wechsel verantwortlich sind, konnten bereits identifiziert werden. So spielt bei *Candida albicans* der so genannte cAMP/PKA-Signalweg eine wichtige Rolle. Auch bei den pflanzenpathogenen Pilzen spielt der Wechsel der Morphologie eine entscheidende Rolle für ihre Virulenz. Drei Arbeitsgruppen beschäftigen sich in der GS MOI mit dem *Themengebiet 3* („Morphogenese-Wechsel bei pathogenen Pilzen“).

Im *Projekt P6 (Ernst)* soll ein Netzwerk bestimmter Enzyme (so genanntes Kinasenetzwerk), das zur Regulation des Dimorphismus von *Candida albicans* wichtig ist, weiter aufgeklärt werden. Hierbei induzieren die Proteinkinase-A-Isoformen Tpk1 und Tpk2 das Hyphenwachstum bei Oberflächenkontakt und im Flüssigmedium, während die Proteinkinase B, Sch9, die Morphogenese unter sauerstoffarmen Bedingungen reguliert. Im Vordergrund dieses Projektes steht die weiter gehende Entschlüsselung des Signalwegs von Sch9, die dynamische subzelluläre Lokalisierung der drei Kinasen unter verschiedenen Bedingungen sowie die Aufklärung der wechselseitigen Interaktionen der drei Kinasen auf genetischer und biochemischer Ebene.

Im *Projekt P7 (Fleig)* soll die Rolle der zytoskelettrelevanten Mikrotubuli und Aktin regulierenden Proteine Mal3 und Asp1 beim Morphogenesewechsel der Hefe *Schizosaccharomyces japonicus* untersucht werden. Asp1 fungiert hier als molekularer Schalter für den Wechsel von der Hefeform zur filamentösen Wachstumsform. Insbesondere sollen in diesem Projekt die phänotypischen Auswirkungen von Asp1- oder/und Mal3-Deletionen auf das dimorphe Wachstum analysiert und die molekularen Zielmoleküle der IP₆-Kinase Asp1 identifiziert werden. Außerdem soll – in Zusammenarbeit mit Ernst (P6) und Feldbrügge (P8) – mit der Übertragung gewonnener Ergebnisse bezüglich der evolutionär konservierten Proteine Mal3 und Asp1 auf die pathogenen Pilze *Candida* und *Ustilago* begonnen werden.

Im *Projekt P8 (Feldbrügge)* wird die Regulation der Morphologie und der damit assoziierten Pathogenität der Hefe *Ustilago maydis* studiert. *Ustilago* führt in seinem Lebens-

zyklus einen für seine Pathogenität notwendigen dimorphen Wechsel von der haploiden Hefeform zum dikaryotischen, filamentösen Wachstum durch. Interessanterweise zeigt die Deletion des RNA bindenden Proteins Khd4 einen starken Einfluss auf die Zellmorphologie der Hefe und deren Pathogenität. Daher sollen im Rahmen dieses Projektes die mRNA identifiziert werden, die von Khd4 gebunden werden. Weiterhin sollen die durch diese mRNA codierten Proteine subzellulär lokalisiert und ihr Beitrag zur Pathogenität von *Ustilago* aufgedeckt werden. Die Übertragung dieses neuartigen Pathogenitätsmechanismus auf humanpathogene Pilze verspricht neue Ansatzpunkte für die Entwicklung antifungalier Hemmstoffe.

Ein Schutz gegen Infektionen wird sowohl über angeborene, unspezifische Abwehrmechanismen (zum Beispiel Interferone, natürliche Killerzellen) als auch durch die spezifische, erworbene Immunität (Antikörper, T-Lymphozyten) erzielt. Vor diesem Hintergrund beschäftigen sich in der GS MOI fünf Arbeitsgruppen mit dem *Themengebiet 4* („*Immunkontrolle der Infektion*“). Für die schnelle Aktivierung angeborener Immunität ist eine effiziente Erkennung pathogenspezifischer molekularer Muster (PAMP) wie zum Beispiel viraler RNA/DNA, bakterieller Lipopolysaccharide oder von Glykolipiden der Hefen, Pilze und Bakterien durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) wie die so genannten Toll-like-Rezeptoren entscheidend.

Das *Projekt P9 (Förster)* untersucht die Stimulation des angeborenen Immunsystems. Der Arylhydrocarbonrezeptor (AhR) ist ein durch Ligandenbindung aktivierter Transkriptionsfaktor, der nach Stimulation bestimmte Enzyme induziert, die Fremdstoffe verdauen. Die Aktivität von AhR wird über so genannte AhR-Repressorproteine (AhRR) kontrolliert, die auf bestimmten Zellen des Immunsystems vorkommen. Die Menge der AhRR-Proteine auf diesen Zellen kann durch Stimulation von Toll-like-Rezeptoren hochreguliert werden. Das Projekt untersucht daher die Frage, ob das AhR/AhRR-System einen Einfluss auf die angeborene Immunantwort nach Infektionen hat. Insbesondere werden die Folgen des AhRR-Proteinverlustes auf den Verlauf einer lokalen *Staphylococcus-aureus*-Infektion, auf die allergische Hautreaktion nach Milbeninfektion sowie bei systemischen Infektionen mit Listerien studiert. Auch soll die Charakterisierung der Aktivierung des angeborenen und des adaptiven Immunsystems durchgeführt werden.

Das *Projekt P10 (Lang)* untersucht die Rolle von ATP-Rezeptoren, die auf Zellen des adaptiven Immunsystems vorkommen, im Hinblick auf die adaptive Immunantwort. Hierbei bindet das aus sterbenden Zellen freigesetzte ATP an ATP-Rezeptoren und aktiviert die angeborene Immunität. So kommt es zum Beispiel im Rahmen der Infektion mit dem lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV-Infektion) zur Aktivierung von bestimmten T-Zellen, wohingegen oxidiertes ATP als Antagonist des ATP-Rezeptors die normale Reifung dieser T-Zellen hemmt. Neben der Untersuchung dieses Zusammenhangs untersucht das Projekt die spezifische Hemmung von ATP-Rezeptoren, deren Auswirkung auf das Vorkommen eines immunstimulierenden Glykoproteins (IFN- γ) und den potenziellen Beitrag von oxidiertem ATP bei der Verhinderung einer möglichen Autoimmunität. Das immunstimulierende Glykoprotein Interferon γ (IFN- γ) vermittelt unter anderem die Aktivierung von Zellen, die intrazelluläre Erreger aufgenommen haben und diese nach Stimulation durch IFN- γ verstärkt hemmen können. Zwei Projekte beschäftigen sich daher mit diesem Molekül.

Im *Projekt P11 (Däubener)* konnte in Vorarbeiten gezeigt werden, dass Infektionen mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii*, dem Bakterium *Staphylococcus aureus* und dem Herpes-simplex-Virus durch IFN- γ -vermittelte Aktivierung des Tryptophan abbauenden Enzyms Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) kontrolliert werden. Alle drei Erreger verursachen Entzündungen des Gehirns (Encephalitis). Daher untersucht dieses Projekt die IDO-Aktivierung in IFN- γ -stimulierten Nerven- und Gliazellen in An- und Abwesenheit der Erreger sowie die funktionelle Beeinflussung der IDO-vermittelten antimikrobiellen Effekte. Weiterhin wird eine funktionelle Analyse der gesamten immunregulatorischen Effekte einer IDO-Aktivierung durchgeführt.

Abb. 3: Toxoplasmenwachstum in humanen Fibroblastenzellen: Lokalisation der für die Erregervermehrung wichtigen GRA-Proteine von *Toxoplasma gondii* im Lumen der parasitophoren Vakuole. (Abb. von Prof. Dr. Walter Däubener, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene)

Im *Projekt P12 (Pfeffer)* wird die Interferon- γ -stimulierte Reaktion von *Toxoplasma gondii*-infizierten Zellen studiert. Hier wurde in Vorarbeiten ein Zusammenhang zwischen IFN- γ und den so genannten 65 kDa Guanylat bindenden Proteinen (GBP) aufgezeigt, die mit Strukturen des Erregers kolokalisieren. Das Projekt untersucht nun den Zusammenhang mit Mustererkennungsrezeptoren (PRR, siehe oben) wie den TLR- und NLR-Rezeptoren und damit assoziierten Signalwegen. Insbesondere soll die Lokalisierung aller bekannten TLR- und NLR-Rezeptoren nach Parasiteninfektion bestimmt und ihre Relevanz für die GBP-Lokalisation geprüft werden. Zudem sollen die Relevanz PRR-assoziierter Signalwege für diesen Prozess analysiert und die funktionellen Bereiche des GBP2-Proteins identifiziert werden.

Das *Projekt P13 (Hengel)* schließlich untersucht die adaptive Immunität, indem es den Beitrag von IgG-Antikörpern für die immunbiologischen Wechselwirkungen zwischen einer Cytomegalovirusinfektion (CMV-Infektion) und dem Wirtsorganismus studiert. IgG-

Antikörper aktivieren Fc γ -Rezeptor-exprimierende Immunzellen und spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle der reaktivierten CMV-Replikation. Eine Gegenstrategie des CMV ist es, eigene virale Fc γ bindende Proteine (vFc γ -Rezeptoren) auf der Zelloberfläche zu exprimieren, die als Antagonisten gegen das Fc γ -Rezeptorrepertoire des Immunsystems eingesetzt werden und so vermutlich die antivirale Immunantwort schwächen. Das Projekt analysiert daher die Relevanz des Wirts-Fc γ R-Repertoires für die CMV-Abwehr. Ferner sollen CMV-spezifische monoklonale IgG-Antikörper isoliert und charakterisiert werden mit der Möglichkeit, antiviral wirksame Antikörper für therapeutische Zwecke zu identifizieren.

Das Qualifizierungskonzept der GS MOI: Infektionsbiologische Exzellenz und modernste Standards der strukturierten Graduiertenausbildung

Die GS MOI hat es sich zum Ziel gesetzt, eine neue Generation umfassend infektionsbiologisch gebildeter Expertinnen und Experten auszubilden und sie in optimaler Weise auf die relevanten akademischen und nichtakademischen Berufsfelder vorzubereiten. Hierfür bündelt die GS MOI herausragende und innovative Promotionsforschungsprojekte auf dem Gebiet der Infektionsbiologie mit der Betreuung durch führende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf den jeweiligen Themengebieten und verzahnt dies mit einem spezifisch abgestimmten und strukturierten Qualifizierungskonzept.

Mit ihrem Konzept orientiert sich die GS MOI an zahlreichen nationalen und internationalen Standards und Empfehlungen zu einer qualitativ hochwertigen strukturierten Doktorandenausbildung, die bereits an anderer Stelle zusammenfassend vorgestellt wurden.² Es findet bereits bei der Auswahl geeigneter Bewerberinnen und Bewerber Eingang, indem ein zweistufiges, standardisiertes und transparentes Bewerbungsverfahren genutzt wird, dass über die Evaluation des bisherigen akademischen Werdegangs, des Studienverlaufs, der Qualifikationen, Leistungsfähigkeit, Motivation und dem persönlichen Potenzial eine möglichst hohe Chancengleichheit gewährleisten soll. Nach erfolgreicher Auswahl erfolgt zudem die wissenschaftliche Betreuung der Stipendiatinnen und Stipendiaten sowie der Kollegiatinnen und Kollegiaten von Beginn an durch mindestens zwei Betreuerinnen beziehungsweise Betreuer im Rahmen transparenter und klar definierter Betreuungsstrukturen.

Inhaltlich vereint das GS-MOI-Lehrkonzept folgende Hauptanliegen:

- exzellente und breite wissenschaftliche Qualifizierung auf dem Gebiet der Infektionsbiologie;
- profundes Training in infektionsbiologischen Methoden;
- grundlegende und vertiefende Ausbildung in theoretischen Hintergründen;
- verbindliche und transparente Betreuungs- und Beurteilungsstrukturen;
- weiterqualifizierendes Training in essenziellen und spezifischen Schlüsselqualifikationen sowie hierauf aufbauende, regelmäßige Praxis.

² Vgl. Dumpitak *et al.* (2008).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das frühzeitige Heranführen der jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an die Internationalität und Vernetzung der modernen Scientific Community. Diesem wird in der GS MOI in besonderem Maße Rechnung getragen, indem zum Beispiel konsequenterweise Englisch als Lehr- und Forschungssprache eingeführt wurde. Ferner werden die Promovierenden systematisch an den Kontakt mit deutschen und ausländischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern herangeführt, um so eine frühe Einbindung der Graduierten in das „Scientific Networking“ zu ermöglichen und zudem ihre Eigenverantwortlichkeit sowie Sprach- und Sozialkompetenz zu trainieren.

Insgesamt 13 Stipendiatinnen und Stipendiaten werden in Zukunft durch die GS MOI gefördert. Zudem werden 13 Kollegiatinnen und Kollegiaten auf Vorschlag der beteiligten Projekte aufgenommen. Die GS-MOI-Kollegiatinnen und -Kollegiaten werden das gleiche Studienprogramm wie die Stipendiatinnen und Stipendiaten absolvieren, wobei die anfallenden Kosten von den jeweiligen Projekten getragen werden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über das strukturierte Qualifizierungsprogramm der GS MOI, das die individuellen Promotionsforschungsprojekte spezifisch ergänzt und auf eine durchschnittliche Promotionszeit von drei Jahren ausgerichtet ist. Es gliedert sich in die folgenden Bereiche:

Spezialvorlesung und Werkstattgespräch „Mechanismen der Infektion“

Die Inhalte der interdisziplinären Spezialvorlesung zielen darauf ab, ein umfassendes und grundlegendes Verständnis für Infektionsprozesse und -mechanismen sowohl im Hinblick auf Pathogene wie auch auf die Wirte auf organismischer, zellulärer und molekularer Basis zu vermitteln, das weit über das hinausgeht, was im Rahmen des jeweiligen spezifischen Forschungsprojektes möglich wäre. Insbesondere werden wichtige Zusammenhänge mit angrenzenden Fachgebieten beleuchtet, um ein vernetztes Verständnis der Infektionsbiologie in einem systemischen Kontext zu fördern. Im anschließenden „Werkstattgespräch“ sollen die Promovierenden im direkten Diskurs mit den Lehrenden Wissensinhalte erörtern und weiter gehend vertiefen können. Die Moderation der Werkstattgespräche soll durch die Stipendiatinnen und Stipendiaten beziehungsweise Kollegiatinnen und Kollegiaten in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Dozierenden erfolgen. Neben der Sicherstellung einer individuellen Verfestigung und Vertiefung der Wissensinhalte sollen die „Werkstattgespräche“ dazu beitragen, eine offene und lebendige Diskussionskultur in der GS MOI fest zu etablieren.

Lab Rotations „Formen der Infektion“

Nach dem Vorbild der in der US-amerikanischen Doktorandenausbildung bewährten *Lab Rotations* werden die Promovierenden komplementäre Labore der GS MOI besuchen und hierbei aktiv und gezielt in die jeweils laufenden Forschungstätigkeiten involviert. Neben einer „Eins-zu-eins“-Betreuung besteht der Vorteil der *Lab Rotations* gegenüber dem klassischen Praktikumsformat insbesondere darin, dass hier ein *training on the job* unter alltagsrealistischen Bedingungen erfolgt. Die *Lab Rotations* werden im Hinblick auf eine umfassende Methodenqualifizierung gewährleisten, dass praktische Erfahrungen mit allen wichtigen Pathogengruppen (Pilze, Bakterien und Viren) sowie mit den Wirtszellen erworben werden.

Spezialvorlesung und Werkstattgespräch: „Mechanismen der Infektion“ alle beteiligten Dozierenden		Pflichtveranstaltung für alle GS-MOI-Promovierenden
Die Inhalte der dreijährigen Vorlesung zielen darauf ab, ein umfassendes und grundlegendes Verständnis für Infektionsprozesse und -mechanismen aufzubauen und Zusammenhänge mit angrenzenden Fachgebieten zu beleuchten. Im Rahmen der Werkstattgespräche sollen die Inhalte vertieft und weiter gehend erörtert werden.		
Lab Rotations „Formen der Infektion“ alle beteiligte Dozierenden und Mitarbeiter		Pflichtveranstaltung für alle GS-MOI-Promovierenden
Im Rahmen der <i>Lab Rotations</i> erfolgt eine über das jeweilige Promotionsforschungsprojekt hinausgehende Methodenqualifizierung. Diese gewährleistet, dass praktische Erfahrungen mit allen wichtigen Pathogengruppen (Pilze, Bakterien und Viren) sowie mit den Wirtszellen erworben und die hierfür notwendigen Arbeitstechniken und Methoden umfassend erlernt werden.		
Weiterqualifizierende Workshops in Schlüsselqualifikationen wechselnde Referentinnen und Referenten, Organisation: iGRAD		Pflicht- und Wahlpflichtveranstaltung für alle GS-MOI-Promovierenden
<p>Promovierende der GS MOI werden das zukünftige Basiscurriculum der iGRAD (Interdisciplinary Research and Graduate Academy Düsseldorf) in essenziellen Schlüsselqualifikationen absolvieren. Dieses soll die Bereiche</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Präsentation/Kommunikation/Rhetorik, 2. Lehren und Lernen (Hochschuldidaktik) oder Projekt-/Selbstmanagement/Organisation und 3. einen Kurs freier Wahl aus dem jährlichen Workshop-Programm der iGRAD <p>umfassen.</p> <p>Das iGRAD-Basiscurriculum wird speziell für die Stipendiaten der GS MOI um folgende Ausbildungsinhalte erweitert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kommunikation mit Medien und Öffentlichkeit/Risikokommunikation und 2. Biologische Sicherheit/Gentechnikrecht (gegebenenfalls inklusive Sachkundenachweis). <p>Sämtliche Workshops werden durch entsprechend qualifizierte Referentinnen und Referenten durchgeführt und sind zum Teil in zertifizierte Fortbildungsprogramme integriert.</p>		
MOI-Symposium beteiligte Dozentinnen und Dozenten, Promovierende sowie Gastwissenschaftlerinnen und Gastwissenschaftler	unter anderem Gastvorträge, „Manchot Lecture in infection biology“, Berichte der Stipendiaten	obligatorisch für alle GS-MOI-Promovierenden und Betreuenden
Regelmäßige Präsentations- und Kommunikationspraxis	aktive Teilnahme an Kongressen und Veranstaltungen	alle GS-MOI-Promovierenden
Regeln guter wissenschaftlicher Praxis beteiligte Betreuende und iGRAD	einmaliger Einführungskurs zu Beginn und regelmäßige Anleitung	obligatorisch für alle GS-MOI-Promovierenden

Tab. 1: Übersicht über das strukturierte Qualifizierungsprogramm der GS MOI

Weiterqualifizierende Workshops in Schlüsselqualifikationen

Die GS MOI wird in diesem Bereich eng mit der aktuell im Aufbau befindlichen iGRAD (Interdisciplinary Research and Graduate Academy Düsseldorf) der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät kooperieren. Die Promovierenden der GS MOI werden das von der iGRAD vorgeschlagene Basiscurriculum in essenziellen Schlüsselqualifikationen absolvieren. Kernthemen sollen die Gebiete Präsentation/Kommunikation, Hochschuldidaktik (Lehren und Lernen) sowie Wissenschafts- und Projektmanagement werden, die quasi universelle Schlüsselkompetenzen für zahlreiche Berufsfelder darstellen. Exklusiv für die GS MOI sollen zudem Kurse organisiert werden, die spezifisch für die gesellschaftlichen und rechtlichen Implikationen von biologischer Sicherheit sensibilisieren und sich mit der Kommunikation von zum Beispiel möglichen biologischen Gefahren gegenüber der Presse oder Öffentlichkeit befassen. Die Teilnahme an diesen Kursen wird von der iGRAD zusammen mit weiteren qualifikationsrelevanten Angaben im Rahmen eines individuellen Abschlusszertifikates (*PhD transcript*) für zukünftige Arbeitgeber dokumentiert. Die Vertiefung und Praxis der erworbenen Schlüsselqualifikationen erfolgt im Rahmen der jeweiligen Promotionsarbeiten, wobei hier die Betreuerinnen und Betreuer mit ihrer jeweiligen Expertise beratend zur Seite stehen.

MOI-Symposium

Im Rahmen der jährlichen MOI-Symposien werden die GS-MOI-Doktorandinnen und -Doktoranden über die Vorträge eingeladener international renommierter Gäste aus Wissenschaft und Industrie einerseits ihr infektionsbiologisches Wissen weiter gehend vertiefen und ausbauen und es andererseits in aktuelle und erweiterte Kontexte aus molekularer Medizin, Immunologie und den modernen Lebenswissenschaften bringen können. Eine Besonderheit wird außerdem die Prämierung der besten infektionsbiologischen Publikation des Vorjahres sein, die mit einer „Manchot-Lecture in Infection Biology“ einen herausragenden Platz im Vortragsprogramm einnehmen wird. Aber auch die Stipendiatinnen, Stipendiaten, Kollegiatinnen und Kollegiaten werden ihre Forschungsprojekte und deren jeweiligen Entwicklungsstand präsentieren und gemeinsam mit den GS-MOI-Dozierenden und eingeladenen Gastwissenschaftlerinnen und Gastwissenschaftlern diskutieren.

Präsentations- und Kommunikationspraxis

Da Kommunikations- und Präsentationskompetenzen neben den Basiskenntnissen eine regelmäßige Praxis voraussetzen, wird diesen von der GS-MOI ein hoher Stellenwert zugeordnet. Neben regelmäßigen Projektbesprechungen in den jeweiligen betreuenden Arbeitsgruppen und jährlichen Präsentationen im Rahmen des MOI-Symposiums werden die Promovierenden im Verlauf ihrer Ausbildung an mindestens einer internationalen wissenschaftlichen Tagung aktiv teilnehmen. Dabei sollen sie ihre wissenschaftlichen Projekte möglichst in einem Vortrag, ansonsten im Rahmen einer Posterpräsentation kommunizieren.

Regeln guter wissenschaftlicher Praxis

Im Rahmen einer Einführungsveranstaltung werden die Regeln guter wissenschaftlicher Praxis bereits zu Beginn der Promotionsarbeit vermittelt. Während des Forschungsprojek-

tes erfolgt die regelmäßige Anleitung in guter wissenschaftlicher Praxis durch die beteiligten Betreuerinnen und Betreuer.

Die Graduiertenschule MOI ist überzeugt, dass die hier vorgestellten Konzepte eines fokussierten Forschungsprogramms in enger Verzahnung mit einer strukturierten Qualifizierung in wissenschaftlichen Theorien, Methoden, aber auch in berufsrelevanten Schlüsselqualifikationen die zukünftigen Promovierenden in der GS MOI in optimaler Weise und nachhaltig auf den anspruchsvollen und komplexen Arbeitsmarkt für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vorbereiten werden.

Literatur

- DUMPITAK, Christian., Lutz SCHMITT und Dieter WILLBOLD (2008) „Die NRW-Forschungsschule BioStruct – Neue Wege interdisziplinärer Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ in: Alfons LABISCH (Hrsg.). *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2007/2008*. Düsseldorf, 555–561.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (2008). „Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008 – UNAIDS/08.25E / JC1510E“. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1510_2008GlobalReport_en.zip (30.10.2009).