

Institut für Virologie

Direktor: Prof. Dr. med. D. H. Krüger

**Universitätsklinikum Charité
der Humboldt-Universität zu
Berlin**

Schumannstr. 20/21

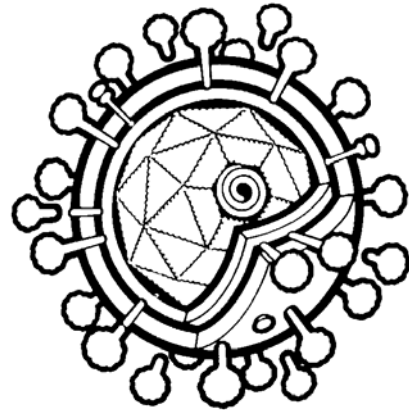
10117 Berlin

Postadresse: 10098 Berlin

Tel. +49-30-2802-2387

Fax +49-30-2802-2180

Charité



Jahresbericht 1999

Berlin, im Februar 2000

Inhalt

	Seite
A. Vorwort	2
B. Kollegium des Instituts	3
C. Lehre	5
D. Übersicht zur Drittmittelinwerbung	6
E. Vorstellung der Forschungsprojekte	7
F. Medizinische Versorgung	17
G. Publikationen	19
H. Vorträge, Poster, Abstractpublikationen	24
I. Verzeichnis der öffentlichen Institutskolloquien	32

Anlage 1	Zur Geschichte des Institutsgebäudes: Planriß aus dem Jahre 1908
Anlage 2	Auszug aus dem Vorlesungsverzeichnis 1999
Anlage 3	Leistungsspektrum in der Krankenversorgung
Anlage 4	„Seminarsprecher des Jahres“ am Institut für Virologie

A. Vorwort

Die wissenschaftliche Arbeit des Institutes hat sich im Jahre 1999 erfolgreich gestaltet: Das Institut ist jetzt Koordinator von zwei europäischen Forschungsverbänden, die durch die Europäische Kommission gefördert werden, und ist am DFG-Sonderforschungsbereich 421 beteiligt, der jetzt in Berlin seine Arbeit aufgenommen hat. Die Summe der Impactpunkte der Publikationen in 1999 ist gegenüber dem Vorjahr deutlich gestiegen. Außerdem wurde das Institut zum nationalen Konsiliarlaboratorium für Hantaviren ernannt und hat damit eine wichtige Verantwortung auf dem Gebiet der Diagnostik viraler hämorrhagischer Fieber übernommen. Gleichzeitig entwickelten sich die breite klinische Virusdiagnostik und die Ausbildung der Studenten der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und weiterer Fachrichtungen.

Die Fortsetzung dieses erfolgreichen Weges ist leider nicht ungefährdet. Durch die allgegenwärtigen Sparmaßnahmen kam es zur deutlichen Reduktion der am Institut besetzten Haushaltsstellen, was zwangsläufig Auswirkungen auf die Qualität und Breite der Leistungen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung haben wird, zumal die Weiterführung derartiger Maßnahmen bereits angekündigt ist. Damit wird die innovative Rolle der Hochschul-Virologie für den wissenschaftlichen und praktischen Vorlauf in einem zentralen Gebiet des Infektionsschutzes ernsthaft beschnitten.

Das Kollegium des Institutes war im vergangenen Jahr zusätzlichen Belastungen durch die umfangreichen Umbaumaßnahmen im Institutsgebäude ausgesetzt, die nun im Frühjahr 2000 abgeschlossen sein sollen. Lärm, Vibrationen und Staub haben unsere Arbeit nicht gerade erleichtert – hoffen wir also auf um so bessere Arbeitsbedingungen im renovierten Haus! Bleibende Verdienste in dieser schwierigen Phase hat sich unsere Verwaltungsreferentin, Frau Ilse Ehrlich, erworben, die mit bewundernswertem Engagement und Verantwortungsgefühl den Umbau bei gleichzeitigem Erhalt der Arbeitsfähigkeit des Institutes begleitete. Wir freuen uns auf die „Neueröffnung“ des Gebäudes, das im Jahre 1906 als „Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten“ eingeweiht worden war und nun ganz der Virologie dient – wobei die Tradition nicht völlig verloren ist, da wir etliche Erreger bearbeiten, die sexuell übertragen werden oder sich in ihrer klinischen Infektionssymptomatik auch auf der Körperoberfläche manifestieren.

Der hier vorgelegte Jahresbericht soll die Leistungen des Institutskollegiums und ihrer Kooperationspartner in Forschung, Lehre und Krankenversorgung dokumentieren und Ansatzpunkte für neue Kooperationen schaffen. Mein persönlicher Dank gilt allen engagierten Mitarbeitern sowie den Partnern des Institutes für die gute Zusammenarbeit im vergangenen Jahr.

Detlev H. Krüger

Ich danke Frau Christina Grübel für die technische Redaktion des Jahresberichtes.

B. Kollegium des Instituts

Professoren

Krüger, Detlev, Univ.-Prof. Dr. med. (Direktor des Institutes)

Arbeitsgruppenleiter(innen)

Meisel, Helga, Dr. rer. nat. (Stellv. des Institutsdirektors)

Prösch, Susanna, PD Dr. rer. nat.

Reuter, Monika, Dr. rer. nat.

Schroeder, Cornelia, PD Dr. rer. nat.

Ulrich, Rainer, Dr. rer. nat.

Mitarbeiter(innen)

Beutler, Thomas, Dipl.-Biol. (seit Sept. 99)

Blaudszun, Sabine (seit Feb. 99)

Briedigkeit, Lutz, Dr. med.

Chaves, Ricardo L., Dr. med. (bis Juli 99)

Conrad, Claudia

Dauer, Karin

Demakowski, Marina

Descher, Marita

Dürrenfeld, Astrid (seit April 99)

Ehrlich, Ilse

Fritsch, Eckhard, Dipl.-Biol. (bis Juli 99)

Grübel, Christina

Grünberg, Marina

Haring, Brita

Heider, Harald, Dr. med.

Jantschak, Joachim, Dr. rer. nat.

Just, Monika (seit April 99)

Kämmerer, Bettina

Kerger, Gabriele

Kersten, Sigrid

Knippel, Karl

Koch, Judith, Dr. med. (seit April 99)

Koletzki, Diana, Dr. rer. nat. (bis Jan. 99)

Koschke, Sylvia

Krahn, Inge

Leitmeyer, Katrin, Dr. med. (seit Sept. 99)

Lin, Tse-I, Dipl.-Biochem.

Mackeldanz, Petra

Marg, Andreas, Dr. rer. nat. (Mai-Juli 99)

Möncke-Buchner, Elisabeth, Dipl.-Biol.

Mücke, Merlind, Dipl.-Chem.

Muske, Karin

Neifer, Stefan, Dr. med.

Nugel, Elsa (bis April 99)

Pohl, Brigitte

Preikschat, Petra, Dipl.-Biochem.

Priemer, Christina, Dipl.-Biol.

Przybyla, Mechthild

Reip, Angela, Dr. med.

Scherneck, Ursula (Leitende MTA)

Schories, Astrid

Schröder, Kathlen

Schröpfer, Andrea (z. Z. beurlaubt)

Sibold, Claus, Dr. rer. nat. (bis Aug. 99)

Sommer, Kerstin

Stephan, Christine (seit Nov. 99)

Tromp, Hannelore

Väth, Andreas

von Grüner, Annett

Wachs, Petra (seit April 99)

Weyer, Christiane, Dipl.-Biol. (bis Juni 99)

Wolbert, Anne (seit Juni 99)

Wuttke, Antje Regine, Dipl.-Biol. (seit Nov. 99)

Woskobochnik, Ina (z. Z. beurlaubt)

Ziaja, Beate

Gastdozenten und Gastmitarbeiter

Dargeviciute, Ausra, Dr., Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Mai-Juli 99, Okt.-Nov. 99)
 Dishlers, Andris, Dr., Biozentrum der Universität Lettlands, Riga (Jan. 99)
 Gedvilaite, Alma, Dr., Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Mai-Juli 99, Okt.-Nov. 99)
 Heider, Alla, Dr. rer. nat. (bis Aug. 99)
 Kazaks, Andris, Biozentrum der Universität Lettlands, Riga (Jan., Sept., Nov./Dez. 99)
 Marg, Andreas, Dr. rer. nat., Robert-Koch-Institut Berlin (seit Aug. 99)
 Niedrig, Matthias, PD Dr. rer. nat., Robert-Koch-Institut Berlin
 Pinto de Andrade, Manuel, Dr. med. (Feb.-Juni 99)
 Razanskas, Raimundas, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen (Nov./Dez. 99)
 Reinhold, Simone, Dipl.-Med. (seit Okt. 99)
 Scherneck, Siegfried, Prof. Dr. rer. nat., Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
 Tillner, Regina, Zentralbibliothek der Charité
 Voronkova, Tatyana, Dr., Biozentrum der Universität Lettlands, Riga (Nov.-Dez. 99)

Studentische und wissenschaftliche Hilfskräfte

Grosch, Adrian (seit Okt. 99)
 Hardel, Nadine (bis Juli 99)
 Hassen Siray, Dipl.-Biochem. (bis Aug. 99)
 Kim, Natalie (Mai bis Dez. 99)
 Krenzer, Reinhold (seit Sept. 99)
 Münter, Sylvia (bis April 99)
 Heine, Ann-Kathrin (bis April 99)
 Reich, Stefanie
 Rohr, Marko (seit Nov. 99)
 Richter, Norbert

Zivildienstleistende

Affeldt, Lars (seit Juli 99)
 Blanke, Andreas (seit Mai 99)
 Hanft, Christo (Aug.-Nov. 99)
 Polster, Frank (bis April 99)
 Siebnich, Dirk (bis Feb. 99)

Auszubildende

Kottlowski, Silvia (seit März 99)
 Rother, Kristin (bis Feb. 99)

C. Lehre

Die Vorlesung Virologie für Humanmediziner wird in WS und im SS für die Studenten im 1. Klinischen Semester mit 1 SWS gehalten. Die Vorlesung beinhaltet die Grundlagen der Virologie und der Übertragung, Pathogenese, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Viruskrankheiten. Am Ende der Vorlesung wird der Wissensstand der Studenten mittels eines schriftlichen Testes überprüft; das erfolgreiche Bestehen ist Voraussetzung für die Teilnahme am Blockpraktikum im 2. Klinischen Semester.

In jedem Semester findet ein 14-tägiges Blockpraktikum Mikrobiologie/Virologie/Immunologie für Studenten des 2. Klinischen Semesters statt, an dem wir pro Durchgang mit 25 Stunden pro Gruppe beteiligt sind. Im SS 99 wurde das Praktikum für ca. 360 Studenten, im WS 99/00 für ca. 160 Studenten, in insgesamt 7 Durchgängen mit jeweils 2-4 Seminargruppen durchgeführt. Der praktische Teil des Praktikums umfaßt wichtige Methoden der Virusdiagnostik (Virusanzucht, Bestimmung eines Virustiters und der Empfindlichkeit von Viren gegenüber bestimmten Virostatika, HBs- und anti-HBc-ELISA, Röteln-HHT), sowie Diskussionen zu Grundlagen der antiviralen Chemotherapie, zum Verhalten bei Nadelstichverletzung und zu weiteren Themen. Anhand von Falldarstellungen werden gemeinsam mit den Bakteriologen und Immunologen die differentialdiagnostische Vorgehensweise und die Befundinterpretation für wichtige Infektionserkrankungen besprochen.

Für die Studenten der Zahnmedizin im 5. Semester wurde im SS 99 eine Vorlesung Virologie mit 1 SWS gehalten, die neben der allgemeinen Virologie ausgewählte Aspekte der speziellen Virologie mit den Schwerpunkten orale und periorale Infektionen, HIV und Hepatitis beinhaltet. Aufbauend auf die Vorlesung fand im WS99/00 ein 2-tägiges Praktikum mit 15 Stunden für die 80 Studenten des 6. Semesters in 4 Seminargruppen statt. Der praktische Teil des Kurses konnte nochmals erweitert werden.

Im WS 99/00 wurde eine Vorlesung Virologie für Direktstudenten des 2. Stdj. und im SS 99 für Fernstudenten des 3. Stdj. Medizinpädagogik/Pflegepädagogik gehalten. Die Vorlesung umfaßte 1,5 SWS bzw. 0,7 SWS Virologie.

Im Rahmen des seit Jahren durchgeführten Lehrexportes innerhalb der Universität haben wir auch im SS 1999 die Vorlesung „Molekulare Virologie“ mit 2 SWS für Studenten des Fachbereiches Biologie der HUB durchgeführt. Das auf die Vorlesung aufbauende 14-tägige Praktikum wurde aufgrund der umfangreichen Rekonstruktionsarbeiten im Institut auf das SS 2000 verlegt. Außerdem haben wir uns erstmals am Interdisziplinären Oberseminar „Humanpathogene parasitäre Mikroorganismen“ im Fachbereich Biologie beteiligt.

S. Prösch
D. H. Krüger

D. Übersicht zur Drittmittelinwerbung

Außenbegutachtete Drittmittelprojekte 1999

- 1) DFG (SFB 421): „Regulation der IE-Genexpression des Humanen Cytomegalievirus in Monozyten“
- 2) DFG: „Molekulare Diversität und Epidemiologie der Hantaviren“
- 3) DFG: „Regulation des IL-10 Promotors in Monozyten“
- 4) DFG: „Struktur-Funktionsbeziehung des Influenzavirus M2-Ionenkanals, eines Targetproteins der antiviralen Chemotherapie“
- 5) DFG: „Untersuchungen zur DNA-Erkennung und Sequenzspezifität der Restriktionsendonuklease *EcoRII* mit synthetischen Peptidscans“
- 6) DFG: „DNA-Substraterkennung durch Typ-III-Restriktionsendonukleasen“
- 7) EU: „Molecular epidemiology and pathogenetic significance of variants of hepatitis B and C viruses“
- 8) EU: „European hantavirus vaccine“
- 9) BMBF: „Rolle der Sequenzheterogenität des Hepatitis-B-Virus in der Pathogenese chronischer Hepatitiden unter Immunsuppression“
- 10) BMBF: „Einfluß von SP-A auf die HCMV-Infektion der Lunge und die Entstehung der Bronchopulmonalen Dysplasie“
- 11) BMBF: „HCMV und Lungenfunktion“
- 12) BMGe: „Prävalenz von Hantavirus-Antikörpern in der deutschen Bevölkerung“

Förderung internationaler Kooperationen

- BMBF (wiss.-techn. Zusammenarbeit mit Lettland): „Variants of hepatitis B core antigen“
- BMBF (wiss.-techn. Zusammenarbeit mit Litauen): „Virus-ähnliche Partikel“
- DAAD (Austausch Deutschland-Finnland): „Molekulare Diversität der Hantaviren“
- DAAD (Austausch Deutschland-Frankreich): „Antivirale Wirkstoffe“
- DAAD (Austausch Deutschland-Schweden): „Hantavirus-Vakzine“

Finanzielle Förderungen erfolgten außerdem durch die Universitäre Forschungsförderung (Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität), den Fonds der Chemischen Industrie und die Max-Buchner-Stiftung.

Dank gilt auch der Akademischen Verwaltung Forschung/Drittmittelverwaltung (Leiter: Dr. G. Bodin) und der Zentralbibliothek der Charité (Leiter: Dr. V. Johst) für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit.

E. Vorstellung der Projekte

E.1. Untersuchungen zum Mechanismus der TNF α -abhängigen (Re)aktivierung des humanen Cytomegalievirus in Vorläuferzellen der Monozyten/Granulozyten

Projektleiter: S. Prösch, H.-D. Volk (Institut für Med. Immunologie), D. H. Krüger

Förderung: DFG (SFB 421), Universitäre Forschungsförderung

Das Humane Cytomegalievirus (HCMV) ist ein gefürchteter Erreger lokaler und generalisierter Infektionen insbesondere bei immunschwachen Patienten. Unsere Untersuchungen sollen einen Beitrag zum Verständnis leisten, durch welche molekularen Mechanismen im Organismus latentes HCMV reaktiviert wird, und welche möglichen therapeutischen Ansätze sich daraus ableiten lassen.

In klinischen Studien und in *in-vitro*-Untersuchungen konnten wir wie auch andere Arbeitsgruppen zeigen, daß das proinflammatorische Cytokin TNF α ein Hauptmediator der HCMV-(Re)aktivierung in den Vorläuferzellen der Monozyten/Granulozyten im Knochenmark ist. In einer klinischen Studie in Kooperation mit der Hautklinik und dem Institut für Med. Immunologie der Charité konnte dieser kausale Zusammenhang zwischen erhöhter TNF α -Sekretion und (Re)aktivierung des humanen Cytomegalievirus für eine weitere Patientengruppe, Patienten mit schwerer Psoriasis, bestätigt werden.

Im Teilprojekt „Cytokine und Cytomegalieviren“ des SFB 421 wurden 1999 die Untersuchungen zur Aufklärung der molekularen Mechanismen der TNF α /NF- κ B-abhängigen Regulation des HCMV-IE-Enhancer/Promotors fortgeführt. Wir haben in früheren Untersuchungen gezeigt, daß das Cytokin TNF α den Transkriptionsfaktor NF- κ B aktiviert, der an der viralen Genexpression beteiligt ist. Durch die Herstellung erster Promotormutanten mittels ortsgerichteter *in-vitro*-Mutagenese konnten die Zielsequenzen der TNF α -Wirkung genauer definiert und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Vermittlung des Effektes charakterisiert werden. Die Untersuchungen dauern gegenwärtig an.

In früheren Untersuchungen war beobachtet worden, daß TNF α die Aktivität des HCMV-IE-Enhancer/Promotors nur in undifferenzierten Vorläuferzellen und Promonozyten, nicht aber in differenzierten Monozyten stimuliert, obwohl NF- κ B als Vermittler des Effektes in unverminderter Menge aktiviert wurde. Es konnte jetzt gezeigt werden, daß der während der Differenzierung in zunehmender Konzentration gebildete Transkriptionsfaktor C/EBP die transkriptionsstimulierende Wirkung von NF- κ B auf den IE-Promotor in differenzierten monozytären Zellen hemmt. Durch weitergehende Experimente konnte ein erstes Modell für die Wirkung beider Transkriptionsfaktoren bei der Regulation des HCMV-IE-Enhancer/Promotors entwickelt werden.

In Vorbereitung von Experimenten zur Reaktivierung von CMV in Ratten wurde in Kooperation mit dem Institut für Med. Mikrobiologie in Maastricht damit begonnen, die Regulation des IE-Promotors des Ratten-CMV zu untersuchen.

Kooperationen: W. D. Döcke, Institut für Med. Immunologie, Charité
 C. Bruggeman und C. Vink, Institut für Med. Mikrobiologie,
 Akadem. Krankenhaus Maastricht, Niederlande
 K. Asadullah, Klinik für Dermatologie, Charité
 P. Reinke, Klinik für Intensivmedizin m. S. Nephrologie, Charité

E.2. Molekulare Diversität und Epidemiologie der Hantaviren

Projektleiter: D. H. Krüger, H. Meisel

Förderung: DFG, DAAD, Volkswagen-Stiftung, Universitäre Forschungsförderung

Innerhalb kurzer Zeit konnten mit neuen diagnostischen Möglichkeiten über 20 klinisch relevante Infektionen durch das Dobrava-Hantavirus im Norden und Osten Deutschlands erfaßt werden, die mit Nierenversagen und in Ausnahmefällen auch respiratorischer Symptomatik bei den Patienten einhergehen. Wir konnten zeigen, daß in Mitteleuropa die Brandmaus (*Apodemus agrarius*) das Dobrava-Hantavirus trägt und damit hochwahrscheinlich als Infektionsquelle des Menschen dient. Unsere Sequenzanalysen der Virusgenome haben klar gemacht, daß die hier in *A. agrarius* vorkommenden Virusstämme sich genetisch deutlich von den Virusstämmen unterscheiden, die auf dem Balkan klinisch schwerere Verläufe des Hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom hervorrufen. Dort ist auch nicht die Brandmaus, sondern die Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) der Überträger des Virus. Diese Ergebnisse belegen die Ko-Evolution der Viren und ihrer Wirte. In der Ostslowakei konnten wir in einem Abstand von nur wenigen Kilometern jeweils unterschiedliche Dobrava-Virusstämme in *A. agrarius* und in *A. flavicollis* nachweisen. Dieser überraschende Befund des Vorkommens phylogenetisch verschiedener Linien des Dobrava-Virus am selben geographischen Ort sollte große Bedeutung haben für die vergleichende funktionelle und genetische Analyse solcher Viren zum möglichen Verständnis ihrer unterschiedlichen Virulenz für den Menschen. Außerdem soll durch umfangreiche genetische Untersuchungen der Viren aus den Mäusen dieser Region erforscht werden, inwieweit Reassortment- und intragenische Rekombinations-Prozesse zur Variabilität der Viren beitragen – ein Phänomen, das wir international erstmalig für das Tula-Hantavirus (vgl. Jahresbericht 1998) nachgewiesen hatten.

Kooperationen: M. Labuda, Institut für Zoologie, Bratislava, Slowakei
 Å. Lundkvist, Swedish Institute for Infectious Disease Control,
 Stockholm, Schweden
 A. Plyusnin, A. Vaheri, Dept. of Virology, University of Helsinki,
 Finnland
 H. Martens, Hygiene-Institut Schwerin
 M. Schütt, Innere Klinik, Med. Universität Lübeck
 P. Gehrke, Innere Klinik, Universität Freiburg

E.3. Regulation des IL-10-Promotors in Monozyten

Projektleiter: C. Platzer, (Institut für Anatomie, FSU Jena), S. Prösch, H.-D. Volk (Institut für Med. Immunologie, Charité)

Förderung: DFG, Universitäre Forschungsförderung

In den letzten Jahren wurde zunehmend deutlich, daß das anti-inflammatorische Cytokin IL-10 eine zentrale Rolle für die Regulation der T-Zell-Immunität spielt. Mit dem Ziel, die transkriptionelle Regulation der Synthese des Cytokins IL-10 in Monozyten aufzuklären, konnte zunächst der Mechanismus der cAMP-abhängigen Stimulierung des IL-10-Promotors in monozytären Zellen aufgezeigt werden. Durch Herstellung und Testung einer Serie von IL-10-Promotormutanten konnten die Zielsequenzen (3 funktionell aktive cAMP-responsive elements – „CREs“) identifiziert und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die cAMP-abhängige Regulation charakterisiert werden.

In vorangegangenen klinischen Studien an Herzinfarktpatienten war gezeigt worden, daß es im Zusammenhang mit Streßereignissen zu einem drastischen Anstieg der IL-10-Expression in den Patienten kommt. Durch *in-vitro*-Untersuchungen konnten wir zeigen, daß die streßinduzierten Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin den IL-10-Promotor in monozytären Zellen spezifisch stimulieren können. Die Stimulierung erfolgt über Bindung der Catecholamine an den β 2-adrenergen Rezeptor und Aktivierung des cAMP-Pathways unter Beteiligung der Proteinkinase A. In der Folge kommt es zu einer erhöhten Synthese/Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB-1/ATF-1, der an die CREs im Enhancer des IL-10-Promotors bindet. Durch Aufklärung dieses Wirkungsmechanismus ist eine wichtige Grundlage für weitere Untersuchungen zu neuartigen Therapieansätzen geschaffen.

E.4. Struktur- und Funktionsuntersuchungen am Influenza-A-Virus Ionenkanalprotein (M2-Protein)

Projektleiter: C. Schroeder

Förderung: DFG, Universitäre Forschungsförderung

Das Vorhaben beschäftigt sich mit der Wirkungsweise von Hemmstoffen des Influenza-A-Virus. Während des endosomalen Transports in die Zelle vermittelt M2 die Ansäuerung der Virusmatrix und damit die Freisetzung des Virusgenoms (Uncoating). Spät im Infektionszyklus agiert M2 chaperonartig für die Maturation des viralen Hämagglutinins, indem es Protonen aus dem *Trans*-Golgi ins Zytoplasma ableitet. Das M2-Protein ist Target der Virostatica Rimantadin und Amantadin. Wir untersuchen die Struktur, den Mechanismus des Ionentransports und die Hemmkinetik des isolierten, in Liposomen rekonstituierten M2-Proteins.

Wir wiesen nach, daß das M2-Protein nur Protonen, nicht aber Natrium- und Kaliumionen leitet, und zwar in beiden Richtungen, bezogen auf die Liposomenmembran und auf die N-C-Polarität des Proteins. Die hohe Protonenselektivität stimmt vollkommen mit der biologischen Funktion des M2-Proteins überein. Für den zytopathischen Effekt der Virusinfektion und die Pathogenese der Influenza bedeutet das, daß das M2-Protein das generelle Ionengleichgewicht nicht stört.

Assoziation des Ionenkanals mit Membran-Microdomänen ("rafts"): Obwohl das M2-Protein frei von anderen Proteinen präpariert wird, bleibt es heterogen und daher ungeeignet für Röntgenstrukturuntersuchungen. Die Heterogenität beruht auf der Bildung höherer M2-Oligomere, die offenbar durch Lipide zusammengehalten werden. Isoliertes M2-Protein bindet Filipin, einen Cholesterol-spezifischen Fluoreszenzfarbstoff. Nach Rekonstitution des isolierten M2-Proteins mit Cholesterol/Sphingomyelin-haltigen Membranen entstehen detergensunlösliche Komplexe, ein weiteres Kriterium für die Assoziation mit Membran-Microdomänen oder „rafts“. Rafts spielen eine besondere Rolle in der Signaltransduktion und für Transportprozesse der eukaryoten Zelle.

Hemmkinetiken mit Virostatica und Polyaminen: Wir haben 1999 umfangreiche kinetische initial rate-Messungen abgeschlossen, die wir gegenwärtig mit dem Programm „Enzfitter“ modellieren, das uns kinetische und Hemmkonstanten liefern wird. Wir können ein tentatives Modell der Sperminwirkung auf M2 präsentieren. Spermin hemmt den Ionenkanal mit reziproker Konzentrationsabhängigkeit. Das bedeutet, daß bei physiologischer Sperminkonzentration im Zytoplasma (Kaliumkonzentration hoch) kein Effekt erwartet wird, während andere Ionenkanäle in diesem Konzentrationsbereich durch Spermin „rektifiziert“, d. h. in einer Richtung blockiert werden. Bei niedriger, hemmender Sperminkonzentration wird ein Bindungsort auf einem Monomer besetzt. Um weitere Orte zu besetzen, muß die Konzentration erhöht werden, da sich die gebundenen Sperminmoleküle elektrostatisch abstoßen. Dieser Effekt öffnet zugleich wieder den Protonenkanal, der bei geringer Sperminkonzentration blockiert ist. In Gegenwart von Natriumionen zeigt Spermin eine normale Dosis-Wirkungs-Beziehung, da Natrium eine höhere Affinität zum Sperminbindungsort besitzt, so daß Spermin nur an ein Monomer binden kann. Die Polyamine stellen eine Substanzklasse dar, unter denen Leitsubstanzen für die Virostaticaentwicklung zu suchen wären.

E.5. Untersuchungen zur Spezifität der DNA-Erkennung und Identifizierung von Protein-Protein-Kontakten der Untereinheiten der Restriktionsendonuklease *EcoRII*: Konsequenzen für das Modell zum Reaktionsmechanismus

Projektleiter: M. Reuter, D. H. Krüger

Förderung: DFG, Universitäre Forschungsförderung

Restriktionsendonukleasen sind wichtige Werkzeuge in der Molekulargenetik, da sie DNA-Moleküle ortsspezifisch spalten. Die Restriktionsendonuklease *EcoRII* besitzt

die besondere Eigenschaft, DNA-Moleküle nur dann zu schneiden, wenn 2 Kopien ihrer Erkennungssequenz in der DNA vorhanden sind. Mit Hilfe der Transmissions-elektronenmikroskopie ist uns die Darstellung des *EcoRII*-Molekülkomplexes, gebunden an zwei Erkennungsorte eines linearen DNA-Moleküls, gelungen. Im Vergleich zu Kontrollsubstraten (mit nur einem bzw. ohne *EcoRII*-Erkennungsort) konnte nachgewiesen werden, daß *EcoRII* die Distanz zwischen zwei kooperierenden Erkennungsorten durch DNA-Looping überwindet.

Durch DNaseI-Footprinting-Experimente konnten wir zeigen, daß *EcoRII* symmetrisch an beide Stränge der Substrat-DNA bindet und dabei 17–18 bp bedeckt.

Ein durch ortsspezifische Mutagenese erreichter Aminosäureaustausch an Position 258 führte zu einer *EcoRII*-Mutante (V258N), die in der elektronenmikroskopischen Darstellung eine deutlich reduzierte kooperative Wechselwirkung mit dem Substrat zeigte. Untersuchungen zum Oligomerisierungsstatus und Molekulargewicht dieser Mutante unter Gleichgewichtsbedingungen haben ergeben, daß die Aminosäure-Substitution zu einer drastischen Störung der Proteindimerisierung führt. Wir schlußfolgern daraus, daß Val²⁵⁸ innerhalb oder in der Nähe einer putativen Protein-Protein-Kontaktstelle lokalisiert ist. Das in Lösung zu einem großen Teil in monomerer Form vorliegende Mutanten-Enzym hat die Fähigkeit, die *EcoRII*-Erkennungssequenz zu binden, nicht verloren, zeigt aber starke Beeinträchtigungen bei der DNA-Spaltung *in cis* und ist komplett defizient, die DNA *in trans* zu spalten, eine Eigenschaft, die das dimere *EcoRII* Wildtyp-Enzym auszeichnet.

In der kompletten *EcoRII*-Aminosäuresequenz suchen wir mit synthetischen Peptid-Scans nach weiteren Bereichen, die an der *EcoRII*-Dimerisierung beteiligt sein könnten. Wir haben bisher mindestens drei potentielle *EcoRII*-Protein-Protein-Kontaktstellen ausmachen können, deren funktionelle Bedeutsamkeit im nativen Protein noch geprüft werden muß.

Durch eine laserinduzierte photochemische Reaktion wurde *EcoRII* über modifizierte Basen (5-Iod-2'-desoxycytidin und 5-Iod-2'-desoxyuridin) innerhalb der *EcoRII*-Erkennungssequenz mit der Substrat-DNA vernetzt (Photo-Crosslinking). Diese Experimente sollen Informationen über direkte Kontakte einzelner Aminosäuren zu den Basen der Erkennungssequenz bringen - Versuche, das NH₂-terminal mit dem His₆-Tag versehene *EcoRII* mit Substrat-DNA zu kristallisieren, sind begonnen worden.

Kooperationen: J. Behlke, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
 U. Heinemann, H. Delbrück, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
 R. Lurz, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
 V. Pingoud, A. Pingoud, Institut für Biochemie, Justus-Liebig-Universität, Gießen
 J. Schneider-Mergener, Inst. für Immunologie der Charité, Abt. Peptidchemie, Berlin

E.6. DNA-Substraterkennung durch Typ-III-Restriktionsendonukleasen

Projektleiter: D. H. Krüger, W. Messer (Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik),
M. Reuter

Förderung: DFG, Universitäre Forschungsförderung

Die Erkennung ganz spezifischer Nukleotidsequenzen im DNA-Molekül durch Restriktionsendonukleasen macht diese zu geeigneten Modellen, um die DNA-Erkennung und DNA-Wechselwirkung von Proteinen zu studieren. Die Typ-III-Restriktionsendonuklease *EcoP15* gehört zu den Proteinen, die die notwendige Kommunikation zwischen zwei entfernten, invers orientierten Erkennungsorten in der DNA über eine Nukleosid 5'-Triphosphat Hydrolyse-vermittelte DNA-Translokation realisieren. Voraussetzung für die katalytische Aktivität ist die Kollision zweier gebundener *EcoP15*-Moleküle.

Wir haben die Abhängigkeit der funktionellen Interaktion zweier Enzym-DNA-Komplexe vom Abstand zwischen den *EcoP15*-Erkennungsorten untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß *EcoP15*-Substrate mit zwei Erkennungsorten effizient gespalten werden, selbst wenn die Orte direkt (in head-to-head- und tail-to-tail-Konstellation) benachbart sind und damit eine Wechselwirkung der beiden Enzym-Substrat-Komplexe auf engstem Raum vorausgesetzt werden muß. Zu einer deutlichen Verringerung der Enzymaktivität kommt es erst dann, wenn der Abstand zwischen zwei tail-to-tail orientierten Erkennungssites >400 bp erreicht.

Bei der Testung des Einflusses von ATP auf die *EcoP15*-Spaltung von DNA-Konstrukten mit Erkennungsorten in unterschiedlichen Distanzen haben wir festgestellt, daß ATP nicht nur für die DNA-Translokation, sondern auch direkt für die Katalyse essentiell ist.

DNaseI-Footprinting-Untersuchungen haben gezeigt, daß die *EcoP15*-Restriktionsendonuklease auf dem DNA-Substrat in etwa symmetrisch 31 Basen im 5'CAGCAG-Strang und 28 Basen im 5'CTGCTG-Strang abdeckt. Der Bereich um den Spaltort wird unter den getesteten experimentellen Bedingungen nicht, die Basen zwischen zwei invers orientierten *EcoP15*-Erkennungsorten nur partiell vor DNaseI-Abbau geschützt.

Erste elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten eine asymmetrische Gestalt des *EcoP15* Holoenzym. An der Darstellung verschiedener Enzym-Substrat-Komplexe wird gegenwärtig gearbeitet.

Kooperationen: R. Lurz, C. Speck, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik,
Berlin

E.7. Molekularepidemiologie und pathologische Bedeutung von Varianten des Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus

Projektleiter: D. H. Krüger, H. Meisel

Förderung: EU, Universitäre Forschungsförderung

Das Vorhaben beschäftigt sich mit dem Vorkommen und der Bedeutung von Hepatitisvirus-Varianten vor allem im Baltikum. Die methodischen Entwicklungen zur funktionellen Charakterisierung von HBV-Mutanten erfolgten in Wechselwirkung mit dem Projekt E.9. und werden dort dargestellt.

E.8. Europäische Hantavirus-Vakzine

Projektleiter: D. H. Krüger, R. Ulrich

Förderung: EU, DAAD, Universitäre Forschungsförderung

In Vorlaufuntersuchungen wurde die Entwicklung chimärer virusähnlicher Partikel auf der Basis des Hepatitis-B-Virus-Core vorangetrieben, in die Hantavirus-Epitope eingebaut wurden. Nachdem in vergleichenden Untersuchungen verschiedener potentieller Insertionsorte im Coreantigen vom Hepatitis B Virus (HBcAg) unter Verwendung unterschiedlich langer Segmente des Nukleokapsidproteins vom Hantavirus-Serotyp Puumala gezeigt werden konnte, daß die immundominante Region im HBcAg bezüglich Insertionskapazität, Antigenität und Immunogenität den am besten geeigneten Ort darstellt, wurden Konstrukte hergestellt, die unterschiedlich lange Segmente der Nukleokapsidproteine der Serotypen Hantaan und Dobrava (Aminosäuren 1-45,1-120) kodieren. Außerdem wurde ein Konstrukt hergestellt, das die 45 Aminosäuren langen Nukleokapsidproteinsegmente von Puumala und Dobrava in der immundominanten Region des HBcAg trägt. Für alle genannten Konstrukte konnte die Bildung von chimären Corepartikeln gezeigt werden, die gegenwärtig bezüglich ihrer immunologischen Eigenschaften charakterisiert werden.

Außerdem erfolgten Arbeiten zur Entwicklung virusähnlicher Partikel auf der Basis des Polyomavirus-Kapsids. Nachdem im vergangenen Jahr die Bildung von Polyomavirus-ähnlichen Partikeln nach heterologer Expression des Hauptkapsidproteins VP1 des Hamsterpolyomavirus in Hefezellen und in Insektenzellen (mit Hilfe des Baculovirussystems) gezeigt werden konnte, konzentrierten sich die Untersuchungen auf die Kartierung von Epitopen im VP1.

Typisierung von Hantaviren: Mit Hilfe eines neu etablierten Focus-Reduktionsneutralisationstests (FRNT) konnten Infektionen mit Hantaan-ähnlichen Antikörper-Reaktivitäten aus der Slowakei und aus Deutschland dem Serotyp Dobrava zugeordnet werden. Daneben konnten Puumala-Virus-Infektionen mittels FRNT bestätigt werden.

Der FRNT konnte durch Einsatz der Chemilumineszenz weiter verbessert werden und wurde erfolgreich für die Evaluierung antiviraler Substanzen eingesetzt.

Kooperationen: Å. Lundkvist, Swedish Institute for Infectious Disease Control and Department of Virology, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden
 K. Sasnauskas, A. Gedvilaite, A. Dargeviciute, Institute of Biotechnology, Vilnius, Litauen
 P. Pumpens, G. Borisova, T. Voronkova, Biomedical Research and Study Centre, Riga, Lettland
 H. R. Gelderblom, Robert Koch Institut, Berlin
 C. Frömmel, Institut für Biochemie der Charité, Berlin

E.9. Rolle der Sequenzheterogenität des Hepatitis-B-Virus in der Pathogenese chronischer Hepatiden unter Immunsuppression

Projektleiter: H. Meisel

Förderung: BMBF, Universitäre Forschungsförderung

Im Jahr 1999 schlossen wir eine Langzeitstudie über die Korrelation der Veränderungen der HBV-Viruspopulationen mit unterschiedlichen Formen und Stadien der Lebererkrankung in nierentransplantierten Patienten ab. Es zeigte sich, daß die Persistenz von HBV-Populationen mit zwei verschiedenen Kombinationen von Mutationen statistisch signifikant mit der Entwicklung einer Leberzirrhose assoziiert war. Eine Kombination umfaßte Mutationen im Core-Promotor-Bereich und Deletionen im C-Gen; die andere schloß zusätzlich präS-Deletionen ein. Außerdem war das Auftreten verfrühter Stop-Kodonen im S-ORF charakteristisch. Die Summe dieser Veränderungen impliziert den Verlust der Replikationskompetenz eines großen Teils der zum Zeitpunkt der Leberzirrhose akkumulierenden Virusmutanten, was durch die Beobachtung des Absinkens der Viruslast auch *in vivo* indirekt bestätigt wurde.

Um die Auswirkungen der genannten Veränderungen der in unterschiedlichen Stadien der Lebererkrankung vorliegenden HBV-Populationen in funktionellen Analysen zu untersuchen, wurde ein *in vitro* Transfektionssystem auf der Basis einer humanen Hepatomazelllinie etabliert. Erste Ergebnisse zeigten die Veränderung des Virusphänotyps im Zeitverlauf korrelierend mit dem Fortschreiten der Erkrankung und scheinen die Vermutungen über die Alteration der replikativen und antigenen Eigenschaften der Viruspopulation zu bestätigen.

In Fortsetzung unserer Arbeiten zur Aufklärung eines möglichen pathogenetischen Potentials von deletierten HBV-Core-Proteinen wurde die Wechselwirkung von Wildtyp-Protein und Core-Deletionsvarianten mit einem Core-Expressionssystem auf der Basis einer mit 2 Plasmiden transformierten *E. coli*-Zelle untersucht. Die Untersuchungen ergaben, daß die Wechselwirkung von Wildtyp mit bestimmten Core-Vari-

anten zur Bildung von Mosaikpartikeln führt. Erste Analysen zeigen das Vorliegen von Heterodimeren aus Wildtyp- und Mutantenprotein im Mosaikpartikel. Zur Charakterisierung der Mosaikpartikelbildung ist mit detaillierten Mutationsanalysen und Untersuchungen der Dimerbildung begonnen worden. Zur quantitativen Analyse der Wechselwirkung von Wildtyp und Core-Varianten wurden Experimente im Yeast-Two-Hybrid-System initiiert.

Kooperationen: H. Will, Allgemeine Virologie, Heinrich-Pette-Institut Hamburg
 S. Günther, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg
 H. R. Gelderblom, Robert-Koch-Institut, Berlin
 H. H. Neumayer, Klinik für Innere Medizin (Nephrologie), Charité
 P. Pumpens, A. Kazaks, A. Dishlers, Biozentrum der Universität
 Lettlands, Riga
 K. Sasnauskas, R. Razanskas, Institut für Biotechnologie Vilnius,
 Litauen

E.10. Einfluß einer HCMV-Infektion auf die SP-A-Produktion in der Lunge und die Entstehung der Bronchopulmonalen Dysplasie

Projektleiter: S. Prösch, P. A. Stevens (Abt. Neonatologie der Charité), D. H. Krüger

Förderung: BMBF, Universitäre Forschungsförderung

Cytomegalieviren (CMV) können schwere Lungeninfektionen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, aber auch Früh- und Neugeborenen hervorrufen. Im Rahmen des BMBF-Verbundes „Perinatale Lunge“ wurden die Untersuchungen zum Einfluß des Surfactantproteins A (SP-A) auf die CMV-Infektion von Lungenzellen weitestgehend abgeschlossen. Es konnte gezeigt werden, daß SP-A die Infektion von Ratten-Pneumozyten und alveolären Gewebsmakrophagen mit Ratten-CMV (RCMV) stimuliert. Der Mechanismus basiert auf einer verstärkten Bindung/Aufnahme des Komplexes von Virus und SP-A durch Pneumozyten, wobei das Target für SP-A noch nicht identifiziert werden konnte. Damit ist CMV neben den Mycobakterien und *Pneumocystis carinii* das erste virale Beispiel dafür, daß das Collectin SP-A die Pathogenese von Lungeninfektionen unterstützen kann.

Im Rahmen des Anschlußprojektes beschäftigen wir uns schwerpunktmäßig mit Untersuchungen zum Einfluß von CMV auf die SP-A-Synthese in Pneumozyten. Im Mittelpunkt standen Arbeiten zur Etablierung eines Infektionsmodells von Pneumozyten mit CMV. Es wurden zwei verschiedene humane Zell-Linien wie auch frisch isolierte und kultivierte Pneumozyten von Ratten geprüft. Alle drei Systeme erwiesen sich als generell infizierbar, die Infektionsrate ist jedoch gering. Gegenwärtig wird versucht, die Infektionssysteme wie auch die Methoden zum Nachweis der SP-A-Transkription zu optimieren, um eine gesicherte Aussage zum Einfluß von CMV auf die SP-A-Synthese zu erhalten.

Kooperationen: H. Wissel, Abt. Neonatologie, Charité
 R. Sabat, Institut für Med. Immunologie, Charité
 C. Bruggeman, C. Graul, Institut für Med. Mikrobiologie, Maastricht, Niederlande

E.11. Bedeutung einer HCMV-Infektion für die Entstehung der Bronchopulmonalen Dysplasie bei Frühgeborenen

Projektleiter: R. Wauer (Klinik für Neonatologie der Charité), S. Prösch

Förderung: BMBF

Infektionen mit dem Humanen Cytomegalievirus (HCMV) sollen zu den häufigsten peri- und postnatalen Infektionen besonders bei Frühgeborenen gehören und einen Risikofaktor für die Entstehung der Bronchopulmonalen Dysplasie darstellen. Zur Überprüfung dieser Hypothese führen wir gegenwärtig eine Studie zur Ermittlung der Inzidenz aktiver HCMV-Infektionen bei Frühgeborenen in der Neonatologie der Charité, Campus Mitte, unter besonderer Berücksichtigung der Infektion der Lunge durch. Bisher konnten 30 Kinder untersucht werden.

E.12. Prävalenz von Hantavirus-spezifischen Antikörpern in der deutschen Bevölkerung

Projektleiter: H. Meisel, D. H. Krüger, M. Niedrig (Robert-Koch-Institut), G. Pauli (Robert-Koch-Institut)

Um gesicherte Aussagen zur Verbreitung von Hantavirus-Infektionen in Deutschland zu treffen, sollen die Antikörperprävalenz sowohl in einer für die Gesamtbevölkerung repräsentativen Stichprobe als auch an einem größeren Kollektiv von Risikopersonen aus verschiedenen Regionen Deutschlands erhoben werden. Die Voraussetzungen zur sicheren Erfassung aller in Deutschland auftretenden Virusspezies (Puumala, Dobrava, möglicherweise Hantaan) wurden durch die Etablierung hoch sensitiver und spezifischer Enzymimmunoassays sowie Western-Blots auf der Basis von rekombinanten Nukleokapsidproteinen von Puumala, Hantaan und Dobrava geschaffen. Weiterhin wurden Hantavirus-Nukleokapsidproteine der genannten Serotypen in Drosophila-S2-Zellen rekombinant exprimiert. Der Nachweis der Expression erfolgte im Western-Blot mittels monoklonaler Antikörper gegen die entsprechenden Hantavirus-Nukleokapsidproteine. Bereits etabliert werden der Focusreduktionsneutralisationstest und der Immunfluoreszenztest zum Antikörpernachweis. Die Untersuchung der Seren aus den genannten Bevölkerungsgruppen erfolgt gegenwärtig.

Kooperationen: Å. Lundkvist, Swedish Institute for Infectious Disease Control, Stockholm, Schweden
 M. Labuda, Institut für Zoologie, Bratislava, Slowakei
 P. Kimmig, Landeshygieneinstitut Stuttgart

F. Medizinische Versorgung

Mit mehr als 250.000 virusdiagnostischen Leistungen 1999 erfolgte wiederum eine Steigerung der Laboruntersuchungen. Dieses Mal steht sie im Zusammenhang mit der seit dem 1.4.1999 durch das Paul-Ehrlich-Institut angeordneten, routinemäßigen Durchführung der HCV-PCR-Testung für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, die im Zusammenwirken mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Charité Mitte) und der Blutbank am Standort Virchow-Klinikum erfolgt. Isoliert HCV-RNA-positive Konserven wurden bisher in keinem Fall nachgewiesen. 13 Spender erwiesen sich als HCV-RNA- und anti-HCV-positiv.

Das Spektrum der „in house“-PCRs mit anschließender Hybridisierung wurde durch die Influenza-A-, Influenza-B-, Respiratory-Syncytial-Virus- und Adenovirus-PCR, einschließlich Subtypisierung, erweitert.

In der HIV-Diagnostik wurde die genotypische Resistenzbestimmung (Sequenzierung des Genbereiches 2211 bis 3301) eingeführt. Weiterhin wurde eine PCR zur Erfassung proviraler DNA etabliert, mit der die Viren der M-Gruppe sicher detektiert werden. Ihr Einsatz erfolgt vor allem zum Nachweis von HIV-Infektionen bei Neugeborenen HIV-infizierter Mütter. An der Etablierung eines rekombinanten phänotypischen HIV-Resistenztests wird intensiv gearbeitet. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie und dem Robert-Koch-Institut läuft eine klinische Studie „Prospective investigation of neurological, neurophysiological, psychometrical and virological parameters in HIV-infected patients with antiretroviral treatment“.

In der Virusanzucht wurde das Methodenspektrum durch Einführung von „shell vials“ zum Nachweis von Influenza-A-, Influenza-B- und Parainfluenzaviren erweitert. Unsere Aufmerksamkeit in der Virusanzucht galt insbesondere dem virologischen Monitoring von Kindern nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Im Vorfeld einer kontrollierten prospektiven multizentrischen Studie zur Charakterisierung pathogenetisch bedeutsamer Faktoren bei der Entstehung von bedrohlichen Lungenkomplikationen und zur Entwicklung effektiver und frühzeitiger Behandlungsstrategien bei diesen Kindern wurden umfangreiche Untersuchungen zur Inzidenz von RSV-, Adeno- und Parainfluenza-/Influenza-Infektionen mittels „shell vial“, Virusanzucht und PCR einschließlich Typisierung durchgeführt. Das Screening ergab ausschließlich ein gehäuftes Auftreten von Adenovirusinfektionen (insbesondere Subtyp A31).

Weiterhin beteiligten wir uns an einer großen Studie zum Stellenwert der quantitativen CMV-DNA-Bestimmung mittels Cobas Amplicor/CMV-Monitor, für die Früherkennung einer aktiven CMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten und das Therapie-Monitoring, deren Auswertung Ende April 2000 vorliegen soll.

Zwei interessante Fälle 1999

Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)

Bei einer 23jährigen Patientin aus Südosteuropa wurde die Verdachtsdiagnose einer SSPE gestellt (Enzephalitis, Demenz, fokale Konvulsionen, Polyneuropathie, Radermecker-Komplexe im EEG). Auffällig waren 1 ½ Jahre zuvor Gangstörungen. Die Verdachtsdiagnose wurde durch sehr hohe Masern-Antikörper in Serum und Liquor und einen stark erhöhten Antikörperindex (> 10) erhärtet. Über eine vorausgegangene Masernerkrankung oder -impfung lagen keine anamnestischen Angaben vor.

Morbus Kimura mit schwerem generalisiertem Exanthem

Bei einer 15jährigen Patientin mit einem M. Kimura (angiolymphoide Hyperplasie mit starker Eosinophilie) kam es unter Hochdosis-Kortisonbehandlung zu einer CMV-Reaktivierung, die mit Ganciclovir erfolgreich behandelt wurde. Im folgenden entwickelte sie ein generalisiertes, teils noduläres Exanthem mit Nachweis von HSV-1. Die eingeleitete Aciclovir-Therapie war ohne Erfolg. In der Zellkultur wurde HSV-1-Resistenz gegenüber Aciclovir, nicht aber gegen Foscarnir nachgewiesen. Die anschließende Umstellung auf Foscarnir kombiniert mit Helpin oral führte zu einem unmittelbaren Therapieerfolg.

H. Meisel
D. H. Krüger

G. Publikationen 1999

G.1. Original- und Übersichtsarbeiten

Asadullah K, Prösch S, Audring H, Büttnerova I, Volk HD, Sterry W, Döcke WD:
A high prevalence of cytomegalovirus antigenaemia in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: an association with systemic tumour necrosis factor α overexpression.

Brit. J. Dermatol. 141 (1999) 94-102

Baranyi U, Klein R, Lubitz W, Krüger, DH, Witte A:

The archaeal, halophilic virus-encoded Dam-like methyltransferase, M. Φ Ch1-I, methylates adenine residues and complements *dam* mutants in the low salt environment of *E. coli*.

Molec. Microbiol., in press

Briedigkeit L, Müller-Plathe O, Schlebusch H, Ziems J:

Recommendations of the German Working Group on Medical Laboratory Testing (AML) on the introduction and quality assurance of procedures for Point-of-Care Testing (POCT) in hospitals.

Clin. Chem. Lab. Med. (formerly: Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.) 37 (1999) 919-925

Koletzki D, Biel SS, Meisel H, Nugel E, Gelderblom HR, Krüger DH, Ulrich R:

HBV core particles allow the insertion and surface exposure of the entire potentially protective region of Puumala hantavirus nucleocapsid protein.

Biol. Chem. 380 (1999) 325-333

Krüger DH, Schneck P, Gelderblom HR:

Helmut Ruska and the visualization of viruses.

Lancet, in press

Krüger DH, Ulrich R, Gerlich WH:

Chimeric virus-like particles as vaccines.

Biol. Chem. 380 (1999) 275-276

Kupper D, Möncke-Buchner E, Reuter M, Krüger DH:

Oligonucleotide stimulators allow complete cleavage of agarose-embedded DNA by particular type II restriction endonucleases.

Anal. Biochem. 272 (1999) 275-277

Lachmann S, Meisel H, Muselmann C, Koletzki D, Gelderblom HR, Borisova G, Krüger DH, Pumpens P, Ulrich R:

Characterization of potential insertion sites in the core antigen of hepatitis B virus by the use of a short-sized model epitope.

Intervirology 42 (1999) 51-56

Meisel H, Preikschat P, Reinke P, Hoher B, Budde C, Bechstein WO, Neuhaus P, Krüger DH, Neumayer HH:

Disappearance of hepatitis B virus core deletion mutants and successful combined kidney/ liver transplantation in a patient treated with lamivudine.

Transplant. Int. 12 (1999) 283-287

Meisel H, Reip A, Krüger DH, Budde K, Fritsche L, Neumayer HH:

Long-term investigation of hepatitis G virus infection in renal transplant recipients with and without hepatitis B and C co-infection.

Transplant. Proc. 31 (1999) 1382-1383

Müller-Plathe O, Briedigkeit L, Schlebusch H, Ziems J:

Patientennahe Laboratoriumsdiagnostik (Point-of-Care Testing). II. Rechtliche Aspekte.

J. Lab. Med. 23 (1999) 600-603

Platzer C, Fritsch E, Elsner T, Lehmann MH, Volk HD, Prösch S:

Cyclic adenosine monophosphate-responsive elements are involved in the transcriptional activation of the human IL-10 gene in monocytic cells.

Eur. J. Immunol. 29 (1999) 3098-3104

Preikschat P, Borisova G, Borschukova O, Dislers A, Mezule G, Grens E, Krüger DH, Pumpens P, Meisel H:

Expression, assembly competence and antigenic properties of hepatitis B virus core gene deletion variants from infected liver cells.

J. Gen. Virol. 80 (1999) 1777-1788

Preikschat P, Meisel H, Will H, Günther S:

Hepatitis B virus genomes from long-term immunosuppressed virus carriers are modified by specific mutations in several regions.

J. Gen. Virol. 80 (1999) 2685-2691

Prösch S, Döcke WD, Reinke P, Volk HD, Krüger DH:

Human cytomegalovirus reactivation in bone marrow-derived granulocyte/monocyte progenitor cells and mature monocytes.

Intervirology 42 (1999) 308-313

Reinke P, Prösch S, Kern F, Volk HD:

Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients.

Transplant Infect. Dis. 1 (1999) 157-164

Reuter M, Schneider-Mergener J, Kupper D, Meisel A, Mackeldanz P, Krüger DH, Schroeder C:

Regions of endonuclease *EcoRII* involved in DNA target recognition identified by membrane-bound peptide repertoires.

J. Biol. Chem. 274 (1999) 5213-5221

Ruscher K, Reuter M, Kupper D, Trendelenburg G, Dirnagl U, Meisel A:

A fluorescence based non-radioactive electrophoretic mobility shift assay.

J. Biotechnol., in press

Sasnauskas K, Buzaitė O, Vogel F, Jandrig B, Razanskas R, Staniulis J, Scherneck S, Krüger DH, Ulrich R:

Yeast cells allow high-level expression and assembly of polyomavirus-like particles.

Biol. Chem. 380 (1999) 381-386

Schroter B, Chaoui R, Meisel H, Bollmann R:

Maternal hepatitis B infection as the cause of nonimmunologic hydrops fetalis.

Z. Geburtshilfe Neonatol. 203 (1999) 36-38

Sibold C, Meisel H, Krüger DH, Labuda M, Lysy J, Kozuch O, Pejcoch M, Vaheri A, Plyusnin A:

Recombination in Tula hantavirus evolution: Analysis of genetic lineages from Slovakia.

J. Virol. 73 (1999) 667-675

Sibold C, Meisel H, Lundkvist Å, Schulz A, Cifire F, Ulrich R, Kozuch O, Labuda M, Krüger DH:

Simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala and Tula hantaviruses in Slovakia.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 61 (1999) 409-411

Siray H, Özel M, Jandrig B, Voronkova T, Jia W, Zocher R, Arnold W, Scherneck S, Krüger DH, Ulrich R:

Capsid protein encoding genes of hamster polyomavirus and properties of the viral capsid.

Virus Genes 18 (1999) 39-47

Sobotta D, Sominskaya I, Jansons J, Meisel H, Schmitt S, Heermann KH, Kaluza G, Pumpens P, Gerlich WH:

Mapping of B cell epitopes and the human serum albumin binding site in natural hepatitis B surface antigen.

J. Gen. Virol., in press

Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R:

Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung.

Gesundheitswesen 61 (1999) S110-S114

Ulrich R, Koletzki D, Lachmann S, Lundkvist Å, Zankl A, Kazaks A, Kurth A, Gelderblom HR, Borisova G, Meisel H, Krüger DH:

New chimaeric hepatitis B virus core particles carrying hantavirus (serotype Puumala) epitopes: Immunogenicity and protection against virus challenge.

J. Biotechnol. 73 (1999) 141-153

Zibert A, Kraas W, Ross RS, Meisel H, Lechner S, Jung G, Roggendorf M:

Immunodominant B-cell domains of hepatitis C virus envelope proteins E1 and E2 identified during early and late time points of infection.

J. Hepatol. 30 (1999) 177-184

G.2. Buchbeiträge und Editionen

Krüger DH:

In: Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten – Leitlinien der Gesellschaft für Virologie (Haller OA, Mertens T, Hrg). Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 1999

Krüger DH, Reuter M:

Host-controlled modification and restriction.

In: Encyclopedia of Virology, 2nd Edition (Webster RG, Granoff A, eds). Academic Press, San Diego-San Francisco-New York-Boston-London-Sydney-Tokyo, 1999, pp 758-763

Krüger DH, Ulrich R, Gerlich HW (eds.):

Virus-like Particles as Vaccines.

Thematic Issue of Biological Chemistry, Vol. 380, No. 3. Walter de Gruyter, Berlin, 1999

Schroeder C, Heider H:

Virostatika.

In: Antibiotika im Alter – Antiinfectiva –, 7. Auflage, Media Bibliothek/SMV Edition Materia Medica, Pharmacia & Upjohn, Erlangen, 1999, S. 199-251

H. Vorträge, Poster, Abstractpublikationen 1999

H.1. Fachtagungen und Gasteinladungen

Asadullah K, Prösch S, Audring H, Büttnerova I, Volk HD, Döcke WD, Sterry W:
CMV-activation in Psoriasis – association with systemic TNF-alpha overexpression.
Symposium "Psoriasis: From gene to clinic", Berlin, Dez. 1999

Baranyi U, Klein R, Lubitz W, Krüger DH, Witte A:
M.ΦCh1, methyltransferase of the archaeal phage ΦCh1, is active in E. coli.
Abstr. XIth Internat. Congress of Virology, Sydney/Australia, Aug. 1999, p. 16

Briedigkeit L:
Point-of-Care Testing aus Sicht der Laboratoriumsmedizin.
10. MTA-Kongreß, Mannheim, März 1999

Briedigkeit L:
Molekularbiologische Erregerdiagnostik.
1. Fortbildungsveranstaltung der AG Molekularbiologische Diagnostik „Neue Technologien für die DNA-Diagnostik im klinischen Labor“, Jahrestagung der DGKC und der DGLM, Regensburg, Okt. 1999

Briedigkeit L, Plauth M, Frösner GG, Krüger DH, Meisel H:
In Deutschland erworbene Hepatitis E mit prolongiertem Verlauf: 2 Kasuistiken.
Abstr. Jahrestagung Gesellschaft für Virologie, Bremen, März 1999, 9 P 25

Kleinau I, Reip A, Keitzer R, Wahn U, Paul K:
Primary parvoB19 infection: PPGSS in a child.
9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 1999
Clin. Microbiol. Inf. 5 (1999) Suppl. 3, 217

Koletzki D, Lundkvist Å, Meisel H, Lachmann S, Gelderblom R, Brus Sjölander K, Nugel E, Borisova G, Krüger DH, Ulrich R:
Hepatitis B virus (HBV) core particles as the basis for multivalent vaccines: evaluation of optimal insertion sites.
9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 1999
Clin. Microbiol. Inf. 5 (1999) Suppl. 5, 222

Krüger DH:

Laboratory diagnosis of infections during pregnancy: CMV, VZV, HSV, parvovirus B19.
9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin,
March 1999

Krüger DH:

Wege zur Identifizierung neuer und schwer kultivierbarer Erreger: die nephropathogenen Hantaviren
"Virchow-Colloquium" der Medizinischen Fakultät Charité, Berlin, April 1999

Krüger DH:

Activation of cytomegalovirus in immunosuppressed and non-immunosuppressed patients.
Internat. Symposium "Human Herpesvirus Infections: Molecular, Immunological and Clinical Aspects" at Free University, Berlin, Mai 1999

Krüger DH:

Hantaviren, neue Erkenntnisse.
8. Klinisch-mikrobiologisch-infektiologisches Symposium "Diagnostik und Therapie bei aktuellen Infektionserregern", Berlin, Juni 1999

Krüger DH:

Auftreten von Hantaviren in Mitteleuropa und Nachweis intragenischer Rekombinationen.
Forum virologicum der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Juli 1999

Krüger DH:

Pathogenese der Viruserkrankungen.
27. Herbst-Seminar-Kongreß des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte, Bad Orb, Okt. 1999

Krüger DH, Sibold C, Ulrich R, Meisel H, Gerke P, Schuett M, Labuda M, Lundkvist Å:

First HFRS cases in Central Europe due to infection by hantavirus Dobrava.
Abstr. XIth Internat. Congress of Virology, Sydney/Australia, Aug. 1999, p. 184

Meisel H:

Virologische Bestätigungstests, PCR.
Lehrgang zum Fachassistenten Hämatologie, Deutsches Institut zur Weiterbildung technischer Assistenten in der Medizin e. V., Berlin, Feb. 1999

Meisel H:

Begleithepatitis bei systemischen Virusinfektionen (Herpesviren, Hantaviren).
30. Berliner Lebertag, Mai 1999

Meisel H:

Evolution of HBV populations with a specific mutation pattern in correlation with hepatopathogenesis in immunosuppressed patients.
VI. International Conference on Current Trends in Chronically Evolving Viral Hepatitis, Hannover, Oct. 1999

Meisel H:

Evaluierungsstudie: Cobas Amplicor CMV Monitor zur quantitativen Bestimmung von CMV-DNA.
2. Evaluierungsworkshop, Stuttgart, Okt. 1999

Meisel H:

CMV-Diagnostik bei KMT-Patienten: Vergleich von pp67 mRNA, pp65 Antigen und CMV DNA.
Symposium „CMV-Diagnostik nach Transplantation“ im Rahmen der DVV/GfV-Jahrestagung, Regensburg, Okt. 1999

Meisel H, Reip A:

Cytomegalievirus-Diagnostik bei immunsupprimierten Patienten: Vergleich von pp67mRNA, pp65-Antigen und CVM-DNA.
Abstr. Symposium zur Diagnostik und Therapie von CMV-Erkrankungen nach Transplantationen und bei AIDS, München, April 1999, S5

Meisel H, Reip A:

CMV-Diagnostik bei KmTx- und NTx-Patienten – CMV DNA quant. (PCR) im Vergleich zu pp65 Antigen (IFT), DNA qual. (PCR) u. pp67 mRNA (NASBA).
3. Basler Transplantationsgespräch, Basel, Okt. 1999

Mücke M, Lurz R, Mackeldanz P, Behlke J, Krüger DH, Reuter M:

Imaging DNA-looping by *EcoRII*: A single amino acid substitution uncouples DNA target recognition from cooperative DNA interaction and phosphodiester bond cleavage.
Seminar am Institut für Biochemie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Dez. 1999

Mücke M, Lurz R, Mackeldanz P, Krüger DH, Reuter M:

Cooperative DNA binding characteristics of *EcoRII* restriction endonuclease and its mutant V258N analyzed by transmission electron microscopy and DNA footprinting. Herbsttagung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, Hamburg, Sept. 1999

Mücke M, Lurz R, Mackeldanz P, Reuter M:

DNA looping by *EcoRII*: Characterization of an enzyme mutant with strongly impaired cooperative interaction.

10th European Students Conference, Berlin, Oct. 1999

Preikschat P, Kazaks A, Dishlers A, Krüger DH, Pumpens P, Meisel H:

Wild-type and truncated core proteins expressed from deleted C-genes of naturally hepatitis B virus variant interact to form hybrid particles.

Abstr. Meeting on The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Santa Cruz, USA, July 1999, p. 55

Preikschat P, Reinhold S, Günther S, Will H, Neumayer HH, Krüger DH, Meisel H:

Emergence of hepatitis B virus genomes with specific mutations is associated with development of severe liver disease in renal transplant recipients.

VI. International Conference on Current Trends in Chronically Evolving Viral Hepatitis, Hannover, Oct. 1999

Preikschat P, Reinhold S, Reinke P, Neumayer HH, Krüger DH, Meisel H:

Correlation between emergence of distinct hepatitis B virus populations and development of liver disease in 38 renal transplant recipients with chronic hepatitis.

Abstr. Meeting on The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Santa Cruz, USA, July 1999, p. 67

Preikschat P, Reinke P, Wagener A, Neumayer HH, Krüger DH, Meisel H:

ESLD of HBV-infected renal transplant recipients is correlated with the accumulation of distinct virus mutants.

9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 1999

Clin. Microbiol. Inf. 5 (1999) Suppl. 3, 288

Prösch S:

Molekulare Mechanismen der HCMV-Reaktivierung in monozytären Zellen.

Kolloquium am Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene der Universität Greifswald, Juli 1999

Prösch S:

Mechanismen der HCMV-(Re)aktivierung in mononukleären Zellen immunkompetenter und immunsupprimierter Patienten. Zur Rolle proinflammatorischer Cytokine und Streßmediatoren.

Kolloquium am Institut für Med. Virologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main, Nov. 1999

Prösch S:

Möglichkeiten der CMV-Diagnostik in der klinischen Praxis: Methodenvergleich. Interdisziplinäres Symposium zur CMV-Prävention in der Transplantationsmedizin, Berlin, Dez. 1999

Prösch S:

Mechanisms of HCMV stimulation in monocytic cells: Regulation of the immediate early gene expression.

SFB-421-Kolloquium, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Dez. 1999

Prösch S, Wendt CEC, Reinke P, Opper M, Krüger DH, Volk HD, Döcke WD:

Stress-mediated activation of human cytomegalovirus in monocytes.

9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 1999

Clin. Microbiol. Inf. 5 (1999) Suppl. 3, 210

Prösch S, Wendt CEC, Reinke P, Opper M, Krüger DH, Volk HD, Döcke WD:

Sympathetic hyperactivation stimulates HCMV activation in monocytic cells.

7th International CMV Workshop, Brighton, UK, May 1999

J. Clin. Virol. 12 (1999) G0-07

Prösch S, Wendt CEC, Reinke P, Opper M, Krüger DH, Volk HD, Döcke WD:

Stress-mediated (re)activation of human cytomegalovirus.

2nd Symposium on CMV-related Immunopathology, Maastricht, Netherlands, Sept. 1999

Prösch S, Weyer C, Sabat R, Wissel H, Stevens PA, Krüger DH:

Surfactant protein A (SP-A) facilitates cytomegalovirus uptake by pneumocytes and alveolar tissue macrophages.

Abstr. XIth Internat. Congress of Virology, Sydney/Australia, Aug. 1999, p. 342

Reich S, Mücke M, Möncke-Buchner E, Reuter M, Krüger DH:

A reliable Cy5-fluorescence based method for quantitative DNA detection using the automatic ALF express DNA analysis system.

6. Poster-Workshop „Methodische Entwicklungen in der mikrobiologischen Nukleinsäure-Diagnostik, Berlin, Juni 1999

Hyg. & Mikrobiol. 3/99, S. 28-29

Reip A, Kersten S, Meisel H:

Cytomegalovirus diagnostics in immunocompromised patients – comparison of NASBA, PCR and Antigen Immunofluorescence Assay (pp67 mRNA, qualitative DNA, pp65 antigen detection).

9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 1999

Clin. Microbiol. Inf. 5 (1999) Suppl. 3, 286

Reip A, Meisel H:

Erste klinische Erfahrungen mit dem CMV-Monitor bei KMT-Patienten.

1. Evaluierungsworkshop „Cobas Amplicor CMV Monitor zur quantitativen Bestimmung von CMV-DNA“, Heidelberg, Juni 1999

Reip A, Meisel H:

Cytomegalovirus diagnostics in immunocompromised patients – comparison of pp67 mRNA, pp65 antigen and CMV DNA.

ESCV Workshop at the ESCV „Clinical experiences with the NucliSens Basic Kit and the NucliSens CMV pp67 assay“, Budapest, Sept. 1999

Reuter M, Schneider-Mergener J, Kupper D, Meisel A, Mackeldanz P, Krüger DH, Schroeder C:

DNA target recognition domains of restriction endonuclease *EcoRII* identified by synthetic peptide scans.

Herbsttagung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, Hamburg, Sept. 1999

Schroeder C:

Durchdringung zellulärer Membrankompartimente in der Infektion und Morphogenese des Influenzavirus: pivotale Funktionen des viruscodierten Protonenkanals.

Institut für Mikrobiologie der Universität Graz, Juli 1999

Sibold C, Meisel H, Lundkvist Å, Ulrich R, Labuda M, Krüger DH:
Koexistenz und klinische Bedeutung der Hantaviren Puumala, Dobrava und Tula in Mitteleuropa.

Abstr. Jahrestagung Gesellschaft für Virologie, Bremen, März 1999, 13 P 13

Sibold C, Meisel H, Lundkvist Å, Ulrich R, Labuda M, Krüger DH:
Co-existence and clinical significance of hantaviruses Puumala, Dobrava and Tula in Central Europe.

9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Berlin, March 1999

Clin. Microbiol. Inf. 5 (1999) Suppl. 3, 217

Sibold C, Plyusnin A, Vaheri A, Labuda M, Meisel H, Krüger DH:
Homologe RNA-Rekombination in der Evolution von Hantaviren: Genetische Analyse des Genotyp Tula.

Abstr. Jahrestagung Gesellschaft für Virologie, Bremen, März 1999, 13 V 7

Ulrich R, Koletzki D, Lundkvist Å, Meisel H, Gelderblom HR, Krüger DH:
Chimäre Hepatitis-B-Virus-Corepartikel als Basis für die Vakzineentwicklung.

Abstr. Jahrestagung Gesellschaft für Virologie, Bremen, März 1999, 7 V 1

Ulrich, R, Koletzki D, Lundkvist Å, Meisel H, Gelderblom HR, Krüger DH:
Chimeric HBV core particles as an approach to hantavirus vaccination.

Internat. Symposium "New Approaches in Vaccine Development (NAVD '99)", Wien, Mai 1999

Weyer C, Sabat R, Wissel H, Stevens PA, Krüger DH, Prösch S:

Surfactant Protein A stimuliert die Aufnahme von CMV in Typ II Zellen und alveoläre Gewebemakrophagen.

Abstr. Jahrestagung Gesellschaft für Virologie, Bremen, März 1999, 1 P 15

H.2. Öffentlichkeitsarbeit

Krüger DH:

Gefahr durch neue Hantaviren?
Interview TV Berlin, 15. Feb. 1999

Krüger DH:

Virusinfektionen hierzulande und auf Reisen: Gibt es neue Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung?
Öffentliche Sonntagsvorlesung an der Charité, Berlin, 14. März 1999

Krüger DH:

Renaissance der Bakteriophagen als Therapeutikum?
Interview Österreichischer Rundfunk (ORF), April 1999

Krüger DH:

Einheimische und importierte Virusinfektionen.
Interview Ostdeutscher Rundfunk Brandenburg (ORB), Mai 1999

Krüger DH:

Durch Blutprodukte übertragbare Viruserkrankungen.
Seminar im Blutspendezentrum Berlin-Hellersdorf, Dez. 1999

I. Öffentliche Institutskolloquien des Jahres 1999

Datum	Referent	Thema
04.02.	Frank Bergmann HIV-Tagesklinik, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum	Therapie der HIV-Infektion heute: 2 ½ Jahre Erfahrung mit HAART
22.03.	Brian Hjelle University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico	Molecular epidemiology and evolution of new world hantaviruses
29.04.	Thomas F. Meyer Abt. Molekulare Biologie, Max-Planck- Institut für Infektionsbiologie	Entwicklung rekombinanter Lebend- impfstoffe auf der Basis von attenuierten Salmonellen
20.05.	Jan van Lunzen Universitätsklinikum Hamburg-Eppen- dorf	Wirksamkeit von HAART im lymphati- schen Gewebe von HIV-infizierten Pati- enten
02.06.	Richard W. Compans Dept. of Microbiology and Immunology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia	Cell biology of filamentous influenza virus and a possible role of virus struc- ture in pathogenesis
08.07.	Angela Witte Institut für Mikrobiologie und Genetik der Universität Wien	M.ΦCh1, the DNA methyltransferase of archaeal phage ΦCh1, substitutes the Dam function in Escherichia coli
22.09.	Hans Peter Saluz Hans-Knöll-Institut für Naturstoffor- schung, Jena	Anwendung der Array-/Chip-Technolo- gie zur Analyse der differentiellen Gen- expression
08.10.	Richard Kettmann Unit of Molecular Biology, Faculty of Agronomical Sciences, Gembloux Paul Pumpens Biomedical Research and Study Centre, University of Latvia, Riga Monika Reuter Institut für Virologie, Universitätsklini- kum Charité, Campus Mitte	Leukemogenesis by bovine leukemia virus Chimaeric viral antigens as vaccines and gene therapy tools Von den Bakterienviren zu den mole- kularen Mechanismen der DNA-Erken- nung durch Proteine

Datum	Referent	Thema
	<p>Peter Wutzler Institut für Antivirale Chemotherapie, Friedrich-Schiller-Universität, Erfurt</p> <p>(Virologisches Kolloquium aus Anlaß des 75. Geburtstages von Prof. H. A. Rosenthal)</p>	<p>Nukleosidanaloga in der antiviralen Therapie des Herpes zoster</p>
30.09.	<p>John Sinclair Dept. of Medicine, University of Cambridge</p>	<p>Cellular factors regulating latency of human cytomegalovirus in myeloid cells (gemeinsam mit SFB 421)</p>
09.12.	<p>Thomas Adam Institut für Mikrobiologie und Hygiene</p>	<p>Parasit-Wirt-Interaktion am Beispiel der Epithelzellinfektion durch Shigellen</p>

Anlage 2

Auszug aus dem Vorlesungsverzeichnis der Humboldt-Universität

Sommersemester 1999

VIROLOGIE (S-VI, Tel. 2802-2387)

- 40 135 Mikrobiologie/Virologie (1. klin. Sem. HM)**
VL Di/Mi 10.00-11.30 wöch. n. V. D. H. Krüger
- 40 191 Mikrobiologie/Virologie (2. klin. Sem. HM)**
KU n. V. 14täg. DOR 94 S. Prösch, R. Chaves,
H. Heider, J. Jantschak,
D. H. Krüger, M. Meisel,
S. Neifer, M. Niedrig a. G.,
A. Reip, M. Reuter,
S. Scherneck a. G.,
C. Schroeder, R. Ulrich
- 40 192 Allgemeine und molekulare Virologie (DB)**
VL n. V. n. V. n. V. L-ANA, 1 C. Schroeder,
D. H. Krüger, H. Meisel,
S. Prösch, M. Reuter,
S. Scherneck a. G.,
R. Ulrich
- 40 139 Mikrobiologie/Virologie (6. Sem. ZM)**
VL n. V. 2 Std. wöch. n. V. D. H. Krüger, S. Prösch
- 40 193 Mikrobiologie/Virologie (MP/PP, BF)**
VL n. V. n. V. mtl. ZI 5 H. Heider
- 40 826 Probleme der medizinischen und molekularen Virologie (fak.) Tel. 2802-2387**
SE Do 16-18 n. V. S-VI D. H. Krüger, R. Ulrich u.
a.

Wintersemester 1999/2000**VIROLOGIE (S-VI, Tel. 2802-2387)**

- 40 186 Mikrobiologie/Virologie (1. klin. Sem. HM)**
 VL Di/Mi 10.00-11.30 wöch. DOR D. H. Krüger
 94
- 40 187 Mikrobiologie/Virologie (2. klin. Sem. HM)**
 KU n. V. n. V. 14täg. DOR S. Prösch, L. Briedigkeit,
 94 H. Heider,
 J. Jantschak, D. H. Krüger,
 H. Meisel, S. Neifer,
 A. Reip, M. Reuter,
 S. Scherneck a. G.,
 R. Ulrich
- 40 188 Mikrobiologie/Virologie (MP/PP; BF)**
 VL n. V. n. V. mtl. ZI 5 H. Heider
- 40 189 Praktikum molekulare Virus- und Zellbiologie (4. Stdj. DB)**
 Virolog. Diagnostik (ELISA, Hämagglutinationstests), Nachweis viraler Gene
 (Hybridisierung, PCR), Virostatika-Testung (Plaquereduktions- und DNA-
 Polymerasetest), DNA-Klonierung und Sequenzierung
 PR Di-Fr 08.00-17.00 14täg./1 S 20-VI H. Meisel, H. Heider,
 D. H. Krüger, S. Prösch,
 C. Priemer, M. Reuter,
 R. Ulrich
- 40 190 Mikrobiologie/Virologie (7. Sem. ZM)**
 KU n. V. 14täg./1 DOR H. Heider, S. Prösch,
 94 R. Ulrich, L. Briedigkeit
- 40 826 Probleme der medizinischen und molekularen Virologie (fak.) (Tel. 2802-2387)**
 SE Do 16.00-18.00 wöch. S-VI D. H. Krüger, R. Ulrich u. a.
Heterologe Expression viraler Gene
 PR 14täg./1 R. Ulrich

Anlage 4

„Seminarsprecher des Jahres“ des Institutes für Medizinische Virologie

1990	W. H. Gerlich, Göttingen/Gießen
1991	H. Gelderblom, Berlin
1992	A. S. von Kekulé, Martinsried
1993	R. Kurth, Langen
1994	U. Heinemann, Berlin-Buch
1995	T. Mettenleiter, Insel Riems
1996	Å. Lundkvist, Stockholm
1997	L. Gürtler, München
1998	A. Kage, Berlin
1999	T. F. Meyer, Tübingen/Berlin

Seit 1990 wählen die akademischen Mitarbeiter des Institutes den Gastreferenten der öffentlichen Institutskolloquien, der als „Seminarsprecher des Jahres“ geehrt wird.