

DBM

FACTS

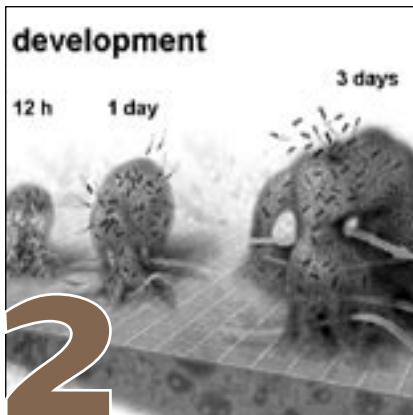
Periodisches Informationsblatt des Departementes Biomedizin
Periodical Information of the Department of Biomedicine



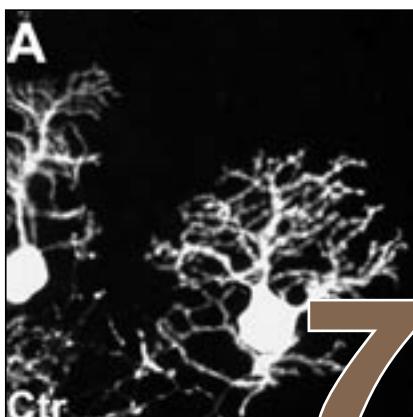
Microbial biofilms – a special form of life on medical implants |
Developmental Neurobiology: What drives and stops growing dendrites
and axons? | Werner Kübler über Zeit, Chancen und Visionen

3 | 08

INHALT CONTENTS



Microbial biofilms – special form of life on medical implants
from Andrea Steinhuber and
Andrej Trampuz



**Developmental Neurobiology:
What drives and stops growing
dendrites and axons?**
from Josef Kapfhammer



**Werner Kübler über Zeit,
Chancen und Visionen**



Faszination Fliegen
von Michael Heberer



**Impressionen vom Spitalfest
am 22. August 2008**

Editorial	1
Erratum	18
Publikationen Publications	19
Art	29
Auszeichnungen Congratulations	30
Mitarbeitende Colleagues	32
Rätsel Enigma	35
Wandern	36
Rezepte	44
Das DBM stellt sich vor	48
Uninacht	50
Konkret Concrete	53

IMPRESSUM



Redaktion

Heidi Hoyermann (Textredaktion)
Verena Jägglin (Bildredaktion, Layout)

Übersetzungen

Peter Mullen/Brigitte Schneider/
Carolyn King

Layout

Thomas Stebler, Basel

Druck

Druckerei Morf + Co AG, Basel

Anschrift

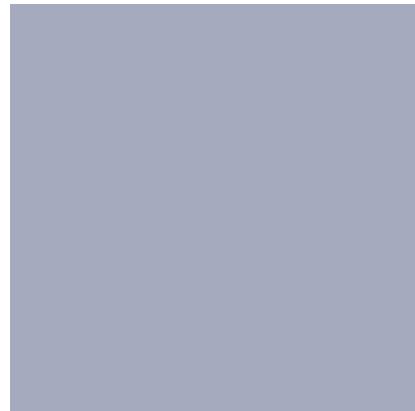
Redaktion DBM Facts
Departement Biomedizin
Hebelstrasse 20
4031 Basel
dbmfacts@unibas.ch

VORSCHAU PREVIEW

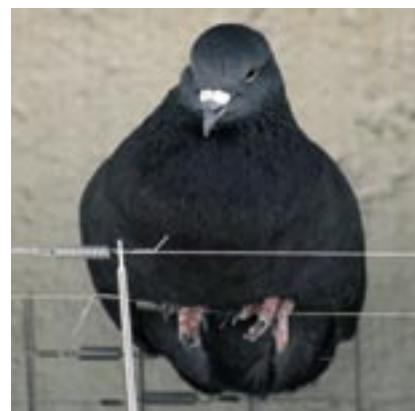
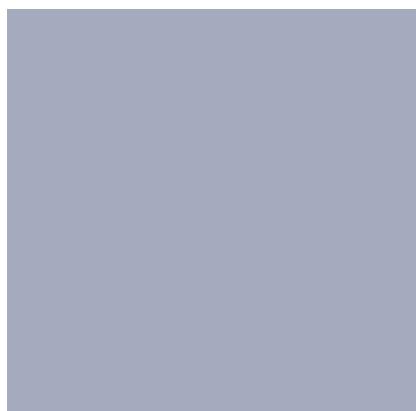
In der nächsten Ausgabe ...



... stellt uns Bernhard Bettler seine Forschungsgruppe Synaptic Plasticity vor



... nimmt uns Bettina Burger mit auf die Reise durch die Forschung der Dermatologie



... erzählt uns Daniel Haag-Wacker-nagel von «Tauben, Menschen und Schweinen»



... lernen wir Advents- und Weih-nachtsbräuche aus aller Herren Län-der kennen



... wohnen wir einer indischen Hochzeit bei



EDITORIAL



Radek Skoda
Leiter DBM

Liebe Leserinnen und Leser

«Forschen liegt in der Natur des Menschen», hält Werner Kübler, Spitaldirektor des Universitätsspital Basel, im Interview mit den DBM Facts auf Seite 12 fest. Dem stimmen neben uns wahrscheinlich auch andere gerne zu: Andrej Trampuz, der uns einlädt, seiner Forschungsgruppe «Infectious Diseases» über die Schulter zu schauen (Seite 2), Josef Kapfhamer, der uns in die «Developmental Neurobiology» einführt, und wohl auch die Autoren der zahlreichen neuen Publikationen aus dem DBM (ab Seite 19).

Ganz anders erforschen lassen sich der Basler Jura (Seite 36), die Welt über den Wolken (Seite 40) oder die ganz verschiedenen Geschmacksrichtungen des Herbstgemüses Kürbis (Seite 44).

Das und vieles mehr finden Sie in der neuesten Ausgabe der DBM Facts.

Ich wünsche Ihnen eine abwechslungsreiche Lektüre.
Radek Skoda

Dear Readers

"Research is part of human nature" - Werner Kübler, Director of the University-Hospital Basel, claims in his interview on page 12 of the current DBM Facts. Besides us, some others might agree as well: Andrej Trampuz, who invites us to look over the shoulders of his research group "Infectious Diseases" (page 2) as well as Josef Kapfhammer, who gives us an introduction into "Developmental Neurobiology" and all authors of the new DBM originated publications (page 19ff).

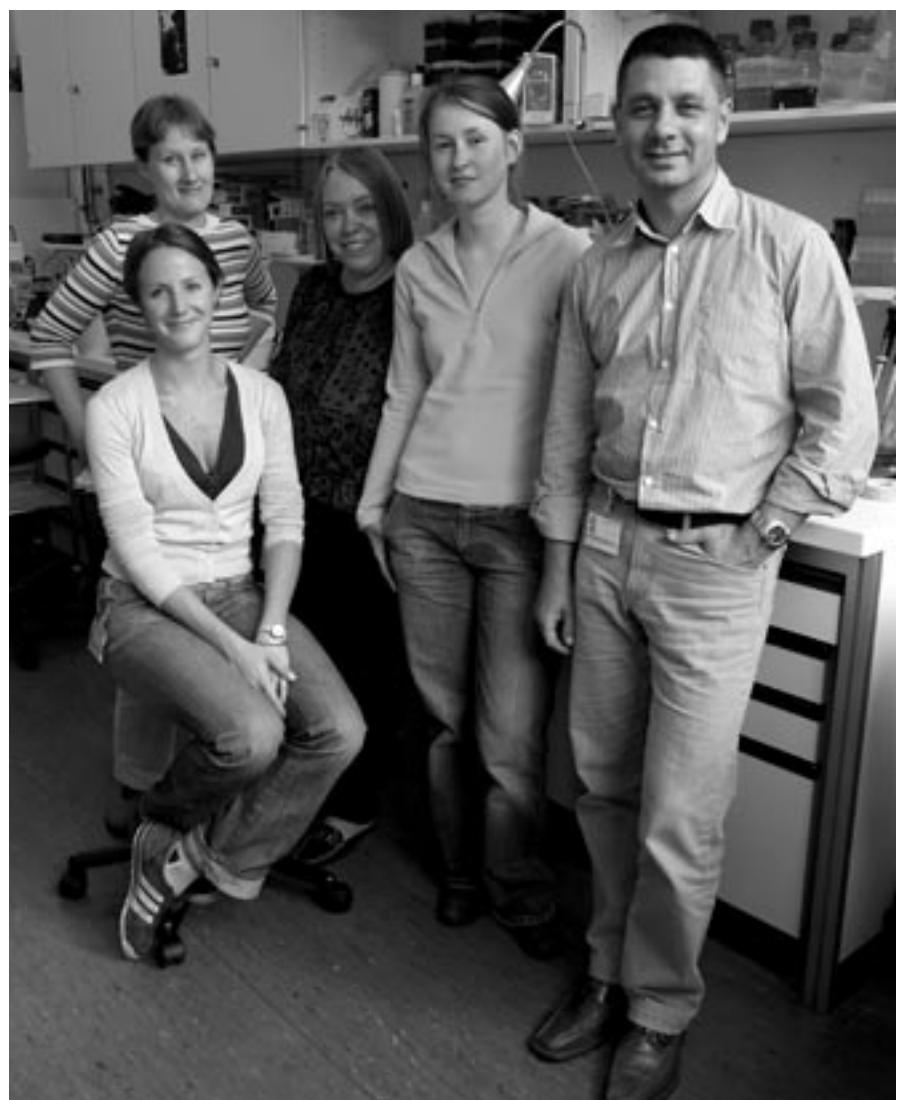
Totally different research tools are necessary to explore the Basler Jura (page 36), the world above the clouds (page 40) or the different tastes of pumpkin, a typical autumn vegetable (page 44).

These topics and more you will find in the actual issue of the DBM Facts.

*I wish you all an exciting read.
Radek Skoda*

Microbial biofilms – a special form of life on medical implants

"Infectious Diseases" is a developing research group at the Department of Biomedicine, established in August 2006, which continues experimental work on biofilm infections initiated 25 years ago by Prof. Werner Zimmerli. Highly motivated team members (see below) investigate the behavior of bacteria growing on the surfaces of foreign bodies and search for new and innovative methods for diagnosing and treating implant-associated infections and combating multiresistant pathogens, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).



Bacterial biofilms – a survival strategy of microorganisms

In 2.5 billion years of evolution, bacteria have developed a specialized form of life, which allows them to survive in an unfavorable environment. This complex and highly organized structure is known as a biofilm (Figure 1) and represents the preferred mode of microbial growth in its natural environment. Bacteria have “learned” to live in biofilms in coexistence with the microbial community, attached to the surface and embedded in an extracellular matrix. In this multicellular structure, primitive circulatory and communication systems develop. The metabolic rate of bacteria in biofilms decreases and cells enter into a slow- or non-growing (stationary) phase.

With the increased use of implants in modern medicine, interest in biofilms also increased in the medical field (1). In the biofilm, bacteria are more resistant to antibiotics and host immune defenses, and represent a treatment challenge for modern medicine involving implants. Various implants are used to replace missing function or anatomic structure and exist either as short-term devices (e.g. urinary or vascular catheters, osteosynthetic material) or permanent devices (e.g. prosthetic joints, artificial cardiac valves, pacemakers, neurosurgical shunts, breast implants).

After implantation of a device, an interface is created between the human tissue and prosthetic material, which is associated with an increased risk of infection. If infection occurs, it is both *difficult to diagnose and difficult to treat*. As a consequence, implant infections are frequently diagnosed late, when chronic inflammation of the surrounding tissue causes implant failure, usually requiring removal of the device (2). Repeated surgical interventions and prolonged antimicrobial treatment are often required

to control the infection. This causes high morbidity and consumes a substantial proportion of healthcare expenditures. Therefore, research projects on biofilms, which lead to novel and innovative strategies for early detection and effective treatment may result in a significant improvement of patient management and generate new insights in the pathogenesis of implant-associated infections (3).

Diagnosis of infection – non-invasive detection of bacteria with vitamin B₁₂

Infections are preferably diagnosed before surgery using non-invasive methods. Current imaging techniques (e.g. nuclear imaging, magnetic resonance imaging) have insufficient sensitivity or specificity for diagnosing infections, especially when implants with a low-grade infection are involved. Therefore, microbe-specific tracers are currently being investigated by several research groups, in order to achieve an accurate diagnosis of infection and, importantly, to differentiate infection from sterile inflammation due to healing process, tissue remodeling or degenerative changes. Such microbe-specific tracers include radiolabeled antibacterial and antifungal substances (e.g. ciprofloxacin, fluconazol), antimicrobial peptides that bind to specific bacterial antigens (e.g. ubiqquidin, human neutrophil peptide) and vitamins or bacterial growth factors that are essential for bacterial growth.

Vitamin B₁₂ is an attractive candidate for a microbe-specific substance due to its universal uptake (consumed by 99.999% and produced by only 0.001% of all species) and efficient transport systems for intracellular accumulation. Rapidly dividing cells, such as tumor cells or bacteria, consume high amounts of vitamin B₁₂. Our research group specifically investigates the potential of radiolabeled vi-

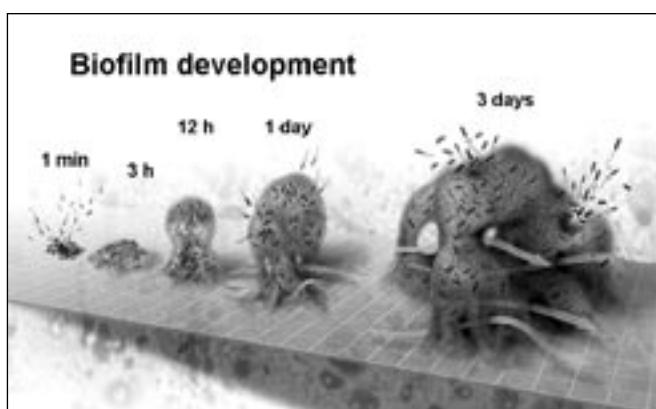


Figure 1
Ultrastructure of microbial biofilms on the surface of an implant.

When microorganisms attach to a surface, they change their growth characteristics from a free-floating (planktonic) to a sessile (biofilm) mode.

tamin B₁₂ for the diagnosis of infection in its natural form (⁵⁷Co-cyanocobalamin) and as cobalamin derivatives (^{99m}Tc-labeled). We are evaluating the in vitro uptake and specific binding of vitamin B₁₂-derivatives using medically significant bacteria that frequently cause infections. Of special interest among the new derivatives are those that do not bind to transport proteins (e.g. transcobalamin II). These non-binders do not accumulate in eukaryotic cells and therefore have the potential to detect and discriminate between bacteria.

Vitamin B₁₂ derivatives are tested as potential microbe-specific tracers in vivo using a subcutaneous cage infection mouse model. Mice receive a vitamin B₁₂- and folate-free diet for 4 weeks, followed by subcutaneous implantation of a cylinder shaped Teflon cage, perforated by 130 regularly spaced holes 1 mm in diameter. After the healing of surgical wounds, a localized, persistent and reproducible infection is induced by injection of *Staphylococcus aureus* or *Escherichia coli* in the cage. The radiotracer under investigation is injected intraperitoneally or intravenously or by injection directly into the cage, followed by tri-dimensional imaging using single-photon emission computed tomography (SPECT) in combination with computed tomography (CT) for anatomic localization. Figure 2 shows data from an experiment in which the cage was injected with *Staphylococcus aureus*, lipopolysaccharide (LPS) to induce sterile inflammation or sterile saline as a control. 48 hours after injection of ^{99m}Tc-labeled cobalamin derivative in the cage (20 µCi), the infected cage showed a positive SPECT-signal, whereas non-infected cages (with LPS or saline) were nega-

tive. This animal model is further validated for testing of other radiotracers, which are potential candidates for microbe-specific detection of infection. In addition, repeated aspiration of the cage fluid after intraperitoneal or intravenous injection allows for pharmacokinetic investigations of the radiotracer.

Calorimetry – measuring bacterial heat for early diagnosis of infection and investigating the physiology of living cells

Calorimetry is a nonspecific technique which allows direct measurement of heat generated by cell metabolism and microbial replication. This method is well-suited to studying biological processes within bacterial, fungal or parasitic cells, as well as the effect of antimicrobial substances (4, 5). For such heat measurements, an ultra-sensitive isothermal batch calorimeter was purchased, which can continuously measure up to 48 samples in parallel and can detect heat flow of less than 1 µW within minutes to hours. Microorganisms have the property to replicate exponentially in an appropriate medium, so the tiny heat produced by each cell, in average 1–3 pW, increases exponentially too and leads to a characteristic heat flow curve over time. Besides microorganisms and other cells that replicate in the batch sample, such as protozoa or tumor cells, the technique can also be used to measure metabolic differences between samples of non-replicating cells, such as lymphocytes, macrophages, mast cells, spermatozoa etc.

Figure 2
Imaging of infection by SPECT/CT using a radiolabeled vitamin B₁₂-derivative in a mouse model.

The cage was either infected with *Staphylococcus aureus* (left), injected with lipopolysaccharide (LPS) to induce sterile inflammation (middle) or injected by sterile saline as a control (right). 48 hours after in-cage injection of ^{99m}Tc-labeled cobalamin derivative (20 µCi), the infected cage showed a positive signal, whereas non-infected cages were negative.

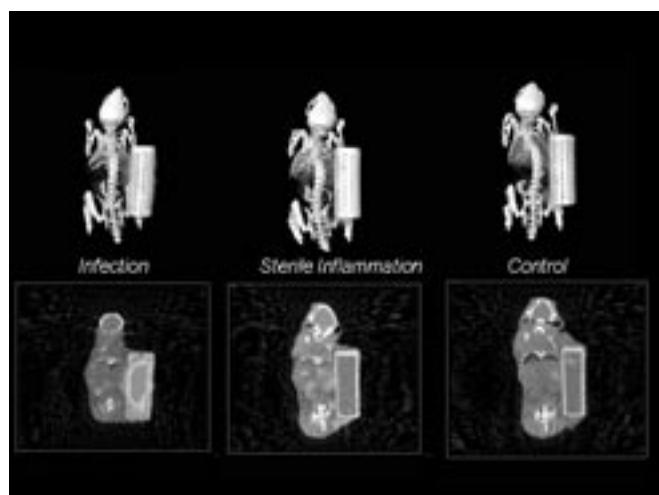
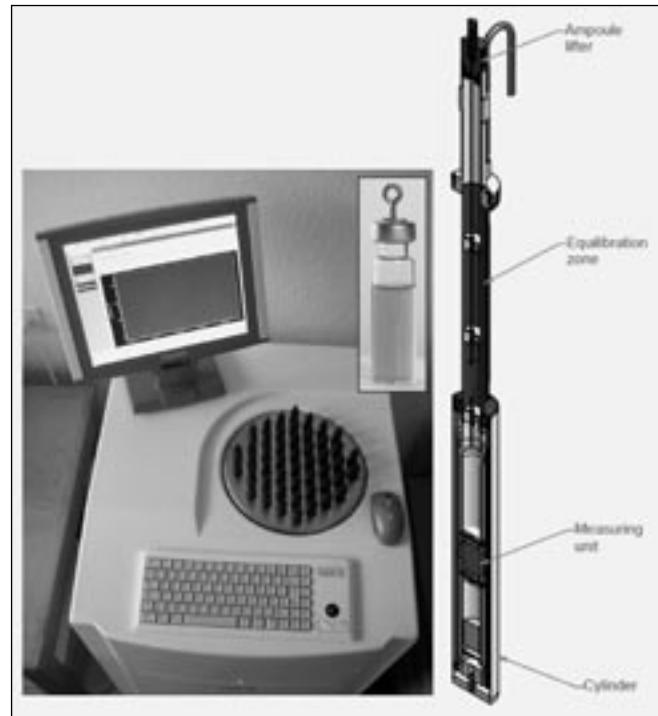


Figure 3
Isothermal 48 channel batch calorimeter.

The calorimetric analyses are performed using a 48 calorimeter at 37°C (Model 3102 TAM III, TA Instruments, New Castle, DE, USA). Sample vials consist of 4 ml glass ampoules that are air-tightly sealed and introduced into the calorimeter. Any heat produced or absorbed by the sample is recorded in real time by comparison with an internal reference.



Calorimetry is an innovative approach for rapid detection, identification and quantification of microorganisms in clinical specimens. The basic principles of the invention are that (a) microorganisms produce heat as a consequence of metabolic activity and replication activity, (b) the heat signal produced in a specimen containing small numbers of such organisms is readily, quickly and continuously detectable by calorimetry, (c) comparison of the nature of variation in the heat signal over time potentially provides a means for quickly identifying the type and amount of microorganism present.

Our group investigates the application of calorimetry as a tool for accurate and rapid diagnosis of infection in various body fluids (blood, blood products, synovial fluid, cerebrospinal fluid, urine, peritoneal dialysis). Medically important bacteria divide every 20–30 min under permissive conditions, making calorimetry a particularly attractive method for their detection. First, the calorimetric detection of microorganisms is optimized in artificially contaminated growth media, material from animal studies and body fluids obtained from healthy persons. Then, the optimized method is evaluated on clinically relevant patient specimens.

We hypothesize that early detection of the causative pathogen, particularly when combined with rapid deter-

mination of its antimicrobial susceptibility, will significantly improve the outcome for patients with severe infections (e.g. sepsis, arthritis, meningitis, peritonitis). In clinical practice, we estimate that calorimetry will detect 20% more bacterial and 40% more fungal infections in patients with fever, on average 1–3 days earlier than conventional cultures. Serious infections may be diagnosed (or excluded) within hours, which may significantly improve patient outcome by rapid administration of appropriate antimicrobial treatment. In contrast, excluding an infection prevents the overuse of antibiotics, saves costs and limits development of drug resistance in microorganisms. Calorimetry may further improve medical practice by enabling rapid determination of antimicrobial resistance and microbial identification by specific characteristics of heat flow curves.

Testing of new antibiotics against implant-associated infections

An additional focus of the research group is the evaluation of new antimicrobial agents and combinations thereof against implant-associated infections *in vitro* and in animal models.

Implant-associated infections are particularly challenging for physicians. On the one hand, artificial devices display surfaces that can easily be colonized by microorganisms.



Figure 4
Guinea-pig model of implant-associated infection.

Each animal is subcutaneously implanted with 4 teflon cylinders (tissue cages). Interstitial tissue cage fluid (TCF) is aspirated at different time points for analysis of planktonic bacteria.

On the other hand, increasing numbers of artificial devices are implanted every year worldwide. After initial attachment a so-called biofilm forms a condition in which they form multilayered clusters, embedded in a self-produced extracellular matrix. Bacteria growing in a biofilm reach high local concentrations and display an exceptional resistance towards both antibiotics and the immune system.

For our research purposes, a guinea pig model with subcutaneously implanted tissue cages is used to determine the pharmacokinetic parameters and antimicrobial treatment efficacy against infections caused by bacteria growing in a biofilm. The model is in general the same as the above described mouse model, but in guinea pigs four cages instead of one are implanted. After complete healing of wounds experiments are started by injecting a defined quantity of the test microorganism into each cage. Infection is confirmed by quantitative cultures of the cage fluid before beginning of treatment.

Antibiotics are administered intraperitoneally and the pharmacokinetic parameters are determined in serum and cage fluid using an agar diffusion bioassay or high-pressure liquid chromatography (HPLC). The treatment efficacy is evaluated by cultures of aspirated cage fluid (effect on planktonic bacteria) and cultures of removed cages (biofilm bacteria). Recently, we tested various antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and enterococci, including rifamycin derivatives, linezolid, daptomycin and dalbavancin (6). In addition to antibiotics, inorganic substances with antimicrobial activity (such as gallium maltolate) or antimicrobial agents bonded on vitamin B₁₂ are tested in a modified model.

Conclusion

New diagnostic and treatment approaches may improve future management of implant-associated infections in patients. With better diagnostic methods, pathogens may

be identified in a substantial proportion of samples that fail to be detected by standard diagnosis, including difficult-to-detect organisms. Innovative diagnostic and treatment approaches may radically change the current surgical approach to implant-associated infections and may help to prevent the rapid development of antimicrobial resistance.

The public health relevance of this work is significant since these findings will improve our current understanding of the etiology, pathogenesis and treatment of implant-associated infections, which will in turn impact the current diagnostic approach directed against biofilms. This may result in fewer unnecessary implant replacements. In addition these findings are likely to be extended to other medical devices such as vascular, urinary and peritoneal catheters, cardiac valves, pacemaker electrodes, neurovascular shunts, stents and grafts.

Andrea Steinhuber and Andrej Trampuz
Infectious Diseases, Department of Biomedicine USB

References:

- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645–1654.
- Trampuz A, Zimmerli W. New strategies for the treatment of infections associated with prosthetic joints. *Curr Opin Invest Drugs* 2005; 6: 185–90.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for improved diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357: 654–663.
- Trampuz A, Steinhuber A, Wittwer M, Leib SL. Rapid diagnosis of experimental meningitis by bacterial heat production in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 116.
- Trampuz A, Salzmann S, Antheaume J, Daniels AU. Microcalorimetry – A novel method for detection of microbial contamination in platelet products. *Transfusion* 2007; 47: 1643–1650.
- Trampuz A, Murphy CK, Rothstein DM, Widmer AF, Landmann R, Zimmerli W. Efficacy of a novel rifamycin ABI-0043 against *Staphylococcus aureus* in an experimental model of a foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2540–2545.

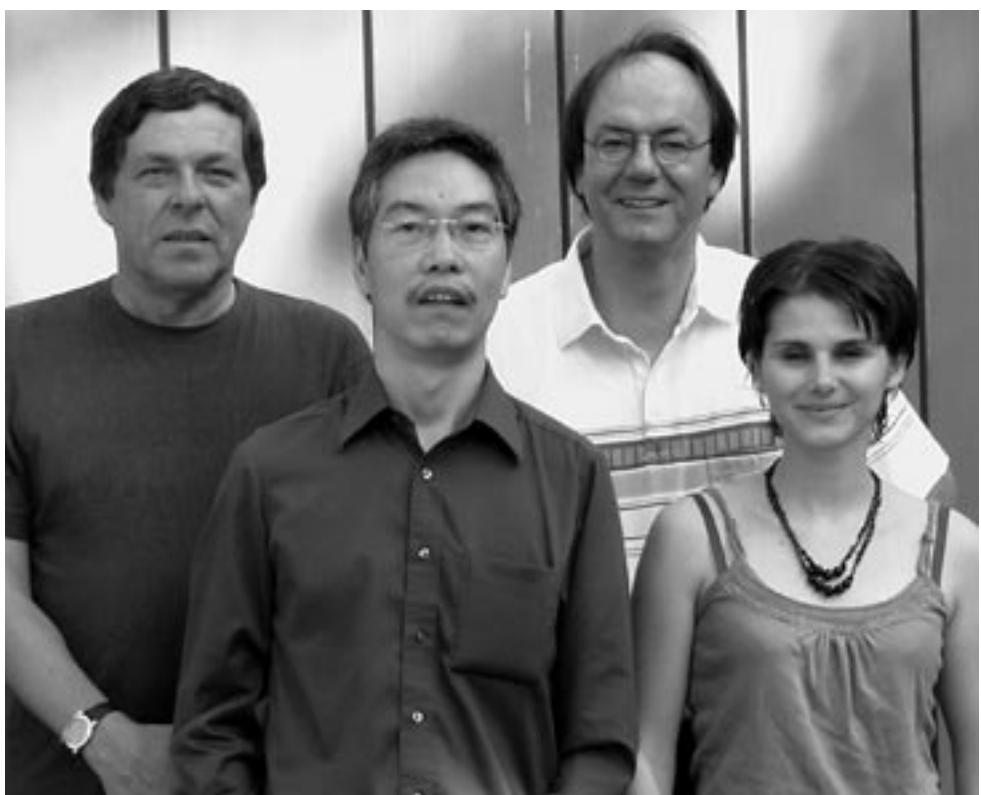
Developmental Neurobiology: What drives and stops growing dendrites and axons?

Our group is located in the Institute of Anatomy at Pestalozzistrasse 20. We are interested in the mechanisms and molecules that drive and regulate the outgrowth of neuronal processes.

Why is the outgrowth of neuronal processes interesting?

For neurons, the outgrowth of processes is a crucial step in their development. It is only through these processes,

called axons and dendrites, that neurons communicate with other neurons and cells. Thorough knowledge about the regulation of the outgrowth of neuronal processes is important for understanding the developmental mecha-



From left to right: Markus Saxer, Mark Ji, Josef Kapfhammer, Olivia Gugger. Not on the photo: Brenda Bonnici.

nisms that shape the nervous system during embryonic development. It is also key to interventions that enhance or inhibit changes of neuronal processes as they often occur in disease situations, a process called neuronal plasticity. Process outgrowth is highly regulated, being controlled by molecules in the environment of the growing process and by the intrinsic gene expression pattern within the neuronal cell. In our group we aim to identify molecules which control process outgrowth in nerve cells (1, 2). At the moment we are studying two specific systems: the dendritic growth of cerebellar Purkinje cells and the regeneration of axons in the central nervous system (CNS).

Organotypic slice cultures

In many of our experiments we use organotypic slice cultures in order to study process outgrowth in an accessible *in vitro* system. This culture method is particularly attractive for our studies because, unlike in regular dissociated cultures, a whole thick tissue slice of a little less than 0.5 mm thickness is cultured. This means that the cellular environment and the neighbor-to-neighbor relations of the cells are maintained in such a culture (3, 4). Slice cultures of nervous tissue can be derived from mouse pups in the early postnatal period, and in these cultures the majority of developmental processes occur in very similar manner as *in vivo*. Most importantly for us, the possible culture periods cover the phase of dendritic differentiation and development. Similarly, axonal projections develop in these cultures and allow us to also use them as a tool to study axonal outgrowth and regeneration. These cultures can be used as a model system that preserves many aspects of the *in vivo* situation, while affording easier and more accurate experimental manipulation than is possible *in vivo*.

Purkinje cell dendritic development

The outgrowth of a dendritic tree is an important step in the differentiation of every neuron, and when we talk about different types of neurons (Pyramidal cells, granule cells, etc.) these neurons are defined and identified by the pattern of their dendritic tree. We are interested in the mechanisms which determine the development of Purkinje cell dendritic trees. Purkinje cells are the largest and the most important cells in the cerebellar cortex, and

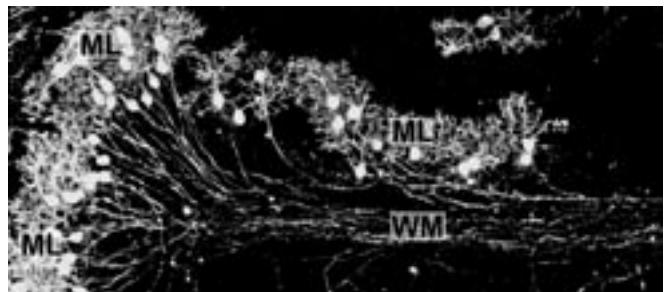


Figure 1:

View of one folium of the cerebellum in an organotypic slice culture after two weeks in culture. The Purkinje cells (in white) are located along the folium, with their dendritic trees extending in the Molecular layer (ML) of the folium. The axons grow away from the dendrites and form a fiber bundle in the cerebellar white matter (WM).

they have an impressive dendritic tree. The development of this large dendritic tree starts rather late, when the mouse pups have already been born. This is because the afferents (the so-called parallel fibers) which make contact with these dendrites originate from the cerebellar granule cells, which are among the last cells to develop in the whole brain. Therefore, it is possible to study the development of the Purkinje cell dendritic tree very well in the early postnatal period in the mouse. After two weeks in cerebellar slice cultures, Purkinje cells develop a sizeable dendritic tree (Fig.1) although only a very small tree was present at the beginning of the culture period. Most of the dendritic tree has, therefore, developed during the culture period *in vitro*.

We became interested in Purkinje cell dendritic development when we noticed, by chance, that treatment of the cultures with the phorbol ester PMA, a strong activator of the signaling molecule protein kinase C (PKC), in organotypic slice cultures resulted in stunted dendritic growth that yielded a very small dendritic tree with short primary dendrites and few side branches. Further work showed that modulation of dendritic growth is not restricted to an inhibition of growth but also can stimulate dendritic growth and branching (Fig. 2). Using PKC antagonists we could show that the Purkinje cell dendritic arbors were increased in size and showed a strong increase in dendritic branching (5, 6). These experiments demonstrated that PKC is an important regulator of Purkinje cell dendritic arbor growth and development.

PKC consists of a family of closely related isoforms which have diverse and specific expression patterns in

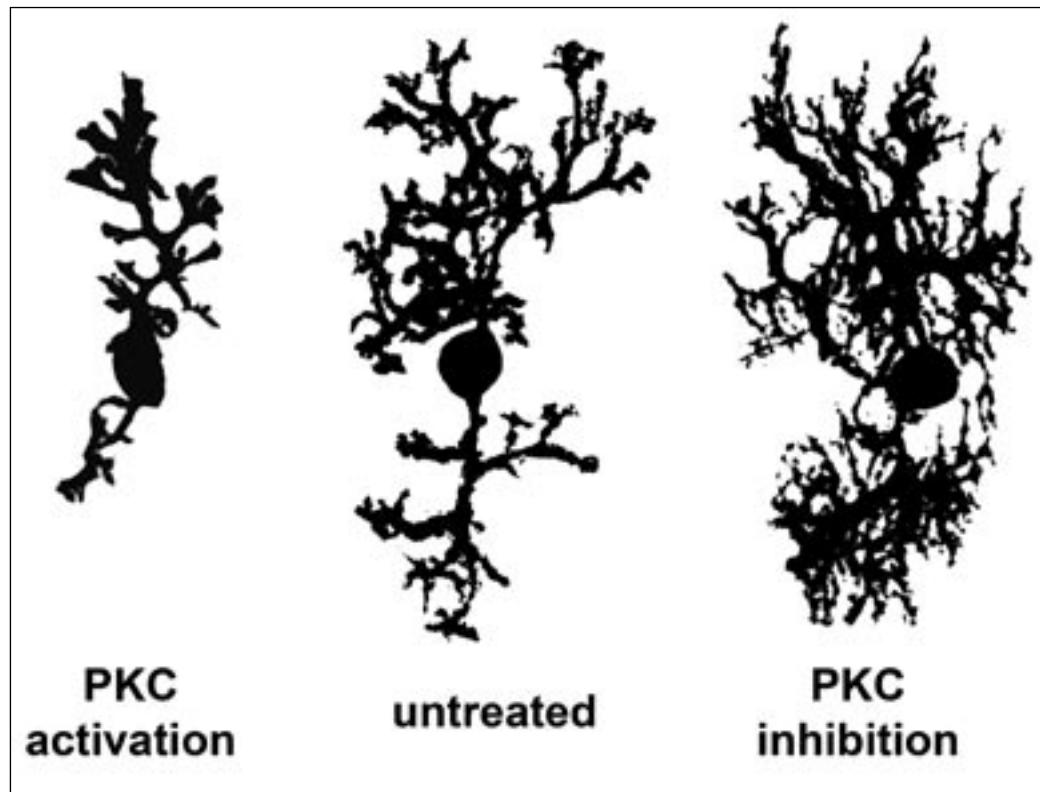


Figure 2:
PKC activity modulates Purkinje cell dendritic morphology. With PKC activation, Purkinje cell dendrites shrink, with PKC inhibition they expand and show increased branching.

the cerebellum. We have investigated which of these isoforms are involved in Purkinje cell dendritic growth (7, 8).

PKC signaling in Purkinje cells is known to be important in the signaling pathways of glutamate receptors. We have, therefore, investigated the role of neurotransmitter receptor activity for Purkinje cell dendritic development. Using different pharmacological blockers of glutamate receptors we have suppressed glutamate receptor activity during outgrowth of Purkinje cell dendritic arbors in slice cultures. Somewhat surprisingly, this had very little effect on the development of the Purkinje cell dendritic tree, indicating that excitatory postsynaptic potentials mediated by glutamate receptors are not required for virtually normal dendritic development of Purkinje cells in slice cultures (9, 10).

Recently we have studied the role of glutamate receptor activation for Purkinje cell dendritic development (11). While AMPA and NMDA receptor activation had little or no effect on Purkinje cell dendritic development, the situation was different for activation of metabotropic glutamate receptors (mGluR). The activation of mGluR resulted in Purkinje cells with very small dendritic trees (11). This effect could be completely blocked by co-ap-

plication of a nonspecific mGluR receptor antagonist (Fig. 3). mGluR are a class of receptors which are not coupled to ion channels but instead are linked to signaling pathways. We are currently trying to identify the signaling pathway that may be involved in the transmission of the stop signal for dendritic growth from the mGluR receptor. Interestingly, blocking the classical pathway which goes via phospholipase C, IP3 and PKC does not prevent the dendritic changes after mGluR activation. One of our future goals will be to establish whether chronic activation of PKC in Purkinje cells will induce neurodegeneration *in vivo*.

Axonal regeneration in organotypic slice cultures

The second major interest of our lab is axonal regeneration. Axonal projections build the neuronal connections within the CNS. They can be destroyed by traumatic lesions (e.g. spinal or head injury) vascular insults and neurodegenerative diseases. A complete recovery of function after such lesions can only be achieved by regenerative axonal growth. The focus of our group is on using organotypic slice cultures as a model system to study axonal regeneration and evaluate strategies to promote axonal

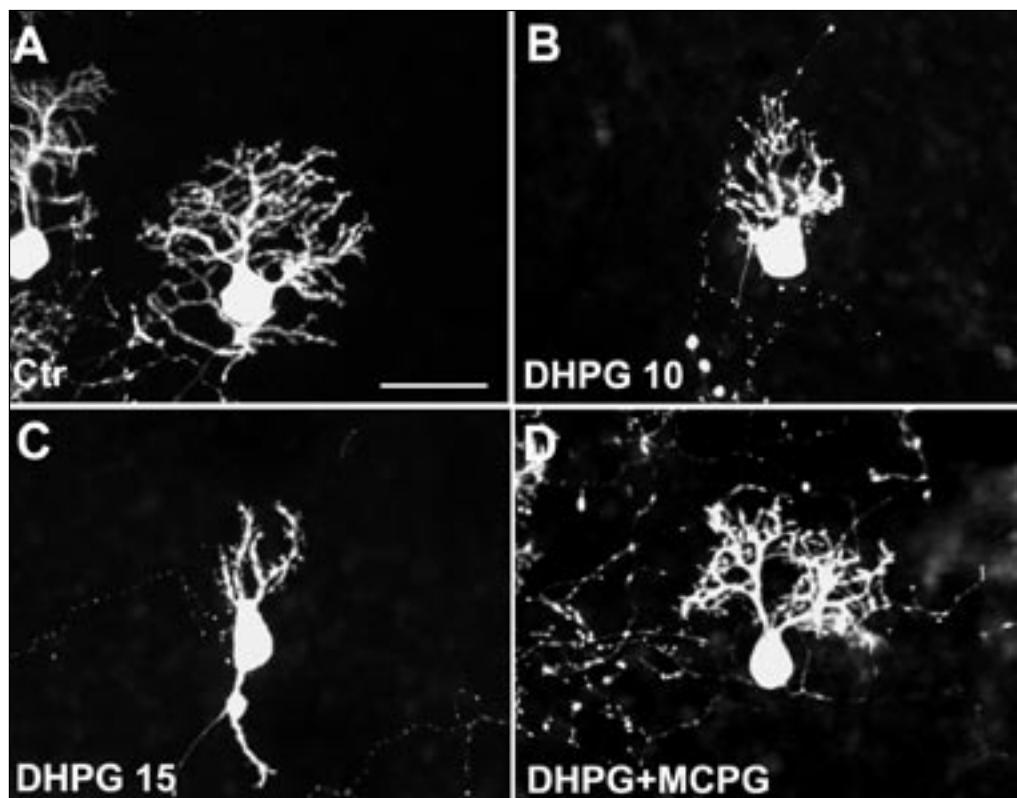


Figure 3:
Activation of mGluR (by the drug DHPG) also shrinks Purkinje cell dendrites (B and C). This effect can be blocked by an antagonist (MCPG) of mGluR receptors.

growth through a lesion site. In this context, we have used the model of entorhino-hippocampal slice cultures in order to test pharmacological compounds for their potential to improve regeneration. Furthermore, we have developed a novel slice culture model of longitudinal spinal cord slice cultures which will allow us to extend our studies to regeneration in a spinal cord environment.

In the entorhino-hippocampal system we have studied the potential for axonal regeneration in relation to the postnatal maturation of the tissue. In these experiments the entorhino-hippocampal projection was lesioned after different time periods *in vitro* in slices derived from mice pups at postnatal day 6. We showed that there was a sharp decline in the regeneration of this projection between days 4 and day 6 of postnatal development (12). Furthermore, we have searched for compounds which may promote axonal growth. Among others, we have discovered that inhibitors of PKC activity are potent stimulators of axonal growth through the lesion in this system, and currently we are evaluating several pharmacological compounds that affect signal transduction pathways for their potential to promote axonal regeneration in this model system.

Additional work from our group has identified the entorhino-hippocampal slice culture system as a useful tool to study the repair of axonal projections by transplantation of immature neuronal precursor cells. When postnatal hippocampal slices were combined with immature embryonic slices from various brain areas, a specific projection developed not only when the hippocampal slice was cocultured with embryonic entorhinal cortex (the appropriate partner), but also after coculture with embryonic cortex from other, inappropriate, cortical regions (13). This indicates that the axons of immature cortical tissue are able to respond to the guidance cues present in the dentate gyrus. It supports the concept that immature neuronal cells are able to differentiate in response to environmental cues and that the transplantation of such cells is a potential strategy for the repair of axonal projections.

The most important and most widely used CNS region for the study of axonal regeneration is the spinal cord, because it is clinically the most relevant due to the high prevalence and severe impact of spinal cord injury. Previously, no slice culture model for the study of axonal regeneration in the spinal cord has been available. We

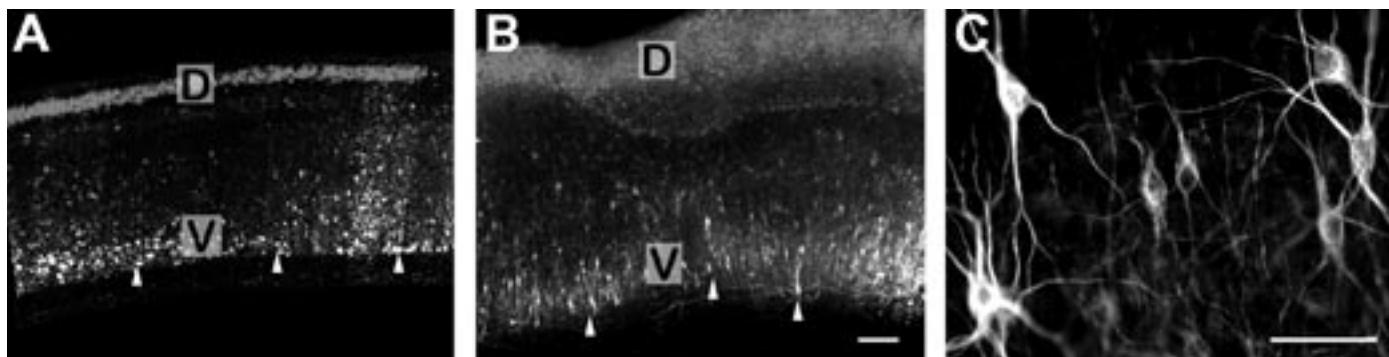


Figure 4:

Spinal cord slice cultures maintain many aspects of intact spinal cord. The dorsal (D) and ventral (V) domains of the spinal cord are present in spinal cord slice cultures (B) similar as in intact spinal cord (A). High magnification shows the presence of motoneuron like cells in the cultured spinal cord (C).

have developed such a slice culture model by using spinal cord slices cut in the sagittal longitudinal plane, in parallel to the extension of axonal projections in the spinal cord (14). In these cultures, most neurons survive, including the motoneurons, and the basic cytoarchitectonic features of the spinal cord are preserved (Fig. 4). In a first set of experiments we showed that these cultures are feasible for testing pharmacological compounds which might promote axonal regeneration and we will take advantage of this novel culture system to evaluate known and to identify new pharmacological approaches to promote axonal regeneration.

Conclusion

Achieving a better understanding of the mechanisms and the molecular regulation of the outgrowth and extension of axons and dendrites in the CNS is a fascinating and demanding. For most types of neurons and projections, research is still at the basic stage of trying to identify relevant molecules and putting together pieces of the puzzle in order to get a rough idea about what is going on. Nevertheless, this is a very rewarding and exciting research field because process outgrowth and rearrangement is crucial both for the formation of the nervous system during development and for the rearrangement of neuronal connections (neuronal plasticity) in adulthood, which is the basis for repair mechanisms in the injured and diseased CNS.

Josef Kapfhammer

Institute of Anatomy, Pestalozzistrasse 20

References:

- Kapfhammer, J.P., Xu, H., Raper, J.A. (2007). The detection and quantification of growth cone collapsing activities. *Nature Protoc.* 2, 2005–2011.
- Hofsaess, U., Kapfhammer, J.P. (2003). Identification of numerous genes differentially expressed in rat brain during postnatal development by suppression subtractive hybridization and expression analysis of the novel rat gene rMMS2. *Mol. Brain Res.* 113, 13–27.
- Kapfhammer, J.P. (2005). Cerebellar slice cultures. *Biovalley Monogr.* 1, 74–81.
- Bendfeldt, K., Radojevic, V., Kapfhammer, J.P., Nitsch, C. (2007). Basic fibroblast growth factor modulates density of blood vessels and preserves tight junctions in organotypic cortical cultures of mice – a new in vitro model of the blood brain barrier. *J. Neurosci.* 27, 3260–3267.
- Metzger, F., Kapfhammer, J.P. (2000). Protein kinase C activity modulates dendritic differentiation of rat Purkinje cells in cerebellar slice cultures. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1993–2005.
- Metzger, F., Kapfhammer, J.P. (2003). Protein kinase C: Its role in activity-dependent Purkinje cell dendritic development and plasticity. *Cerebellum* 2, 206–214.
- Schrenk, K., Kapfhammer, J.P., Metzger, F. (2002). Altered dendritic development of cerebellar Purkinje cells in slice cultures from protein kinase C γ -deficient mice. *Neuroscience* 110, 675–689.
- Gundlfinger, A., Kapfhammer, J.P., Kruse, F., Leitges, M., Metzger, F. (2003). Different regulation of Purkinje cell dendritic development in cerebellar slice cultures by protein kinase C α and β . *J. Neurobiol.* 57, 95–109.
- Adcock, K.H., Metzger, F., Kapfhammer, J.P. (2004). Purkinje cell dendritic tree development in the absence of excitatory neurotransmission and of brain-derived neurotrophic factor in organotypic slice cultures. *Neuroscience*, 127, 137–145.
- Kapfhammer, J.P. (2004). Cellular and molecular control of dendritic growth and development of cerebellar Purkinje cells. *Progr. Histochem. Cytochem.* 39, 131–182.
- Sirzen-Zelenskaya, A., Zeyse, J., Kapfhammer, J.P. (2006). Activation of class I metabotropic glutamate receptors limits dendritic growth of Purkinje cells in organotypic slice cultures. *Europ. J. Neurosci.* 24, 2978–2986.
- Prang, P., Del Turco, D., Kapfhammer, J.P. (2001). Regeneration of entorhinal fibers in mouse slice cultures is age dependent and can be stimulated by NT-4, GDNF and modulators of G-proteins and protein kinase C. *Exp. Neurol.* 169, 135–147.
- Radojevic, V., Kapfhammer, J.P. (2004). Repair of the entorhino-hippocampal projection in vitro. *Exp. Neurol.* 188, 11–19.
- Bonincini, B., Kapfhammer, J.P. (2008). Spontaneous regeneration of intrinsic spinal cord axons in a novel spinal cord slice culture model. *Eur. J. Neurosci.* 27, 2483–2492.

Werner Kübler über Zeit, Chancen und Visionen

Die DBM Redaktion traf den Spitaldirektor zum Gespräch



DBM: Seit der Personalinformationsveranstaltung kurz nach Ihrer Wahl zum Spitaldirektor haben viele das Gefühl, Sie seien ein Direktor «zum Anfassen». Haben Sie selbst auch dieses Empfinden?

WK: Ja, ich versuche, greifbar zu sein, soweit mir das von der zeitlichen Belastung her möglich ist. Häufig ist es so, dass ich von morgens um acht bis abends um acht durchgebucht bin. Aber wenn man ein Anliegen hat und es wirklich eine Linienthematik ist, kann man mich ruhig ansprechen.

Sie sind seit Januar im Amt. Was war der Grund für Sie, die Stelle anzunehmen? Und zweite Frage: Warum gibt man seine Tätigkeit als Arzt auf, um ins Management zu gehen?

Also zu erst einmal zur Frage Arzt – Management. Das hat sich vor zwanzig Jahren so ergeben. Ich war damals in Afrika tätig und bin dort ins Non-profit-Management eingetreten mit dem Gedanken, das machst Du für eine bestimmte

Zeit. Ich hatte den Eindruck, gute organisatorische Arbeit ist auch wichtig, um gewisse Ziele zu erreichen. Obwohl ich damals noch entsprechende Pläne und Stellen hatte, bin ich schliesslich nicht mehr in die Klinik zurückgekehrt.

Fehlt Ihnen etwas?

Ich denke nicht. Nein.

Und am Anfang ...

... habe ich mich manchmal gefragt. Ich wäre als klinischer Arzt glücklich geworden und bin es hier jetzt auch.

Und die zweite bzw. erste Frage ...

Warum ich mich auf diese Stelle beworben habe? Das hat sich ergeben. Die Möglichkeit, wieder in einem Spital zu arbeiten, war von meinen Erfahrungen her ideal für mich. Vor fünf Jahren bin ich von ausserhalb des Gesundheitswesens

in die Spitalleitung gekommen. Damals konnte ich nicht damit rechnen, dass die Direktion bereits jetzt frei würde. Ich habe mich natürlich gefragt, ob ich das Risiko der In-House Bewerbung auf mich nehmen solle. Ich kam zur Ueberzeugung, ich könnte die Aufgabe wahrscheinlich erfüllen. Es wäre sicher spannend. Und ich bin auch von verschiedenen Menschen ermutigt worden, diesen Schritt zu tun.

Was war bisher Ihr positivstes Erlebnis?

Wie positiv die Menschen auf mich reagiert haben. Und dass wir an einem Spital sind, an dem wir gemeinsam mit dem teilintegrierten Departement Biomedizin, der Fakultät und der Universität einen weiteren wichtigen Schritt in Richtung Zukunft machen können, so dass wir künftig gut positioniert sind.

Und was war weniger erfreulich?

Ich bin eigentlich nicht negativ überrascht worden. Es ist bekannt, dass in diesen Funktionen der Zeitaufwand, sich mit schwierigen, komplexen Problemen zu beschäftigen, immer grösser ist, als man wahrhaben will (lacht). Was mich dagegen positiv überrascht hat, war die grosse Bereitschaft, diese Probleme miteinander zu lösen.

Wo sehen Sie die grössten Baustellen im Moment?

Wir müssen viel in die Abläufe investieren, die die Behandlung von Patienten betreffen. Wir müssen auf ein gesundes Niveau kommen: qualitativ gut und kosteneffizient. Patienten wünschen vermehrt Terminsicherheit – da müssen wir uns positionieren, da dürfen wir nicht zurückfallen trotz unserer guten medizinischen Leistungen.

Das heisst, das Sparen ist noch nicht zu Ende.

Nein, das Sparen wird eine Dauerbaustelle sein. Und zwar, weil die Öffentlichkeit – ich sage bewusst nicht «die Politik» – will, dass das Gesundheitswesen billig ist. Jeder Prämien- und jeder Steuerzahler ist der Meinung, es müsste günstiger gehen, aber die Leistung muss besser werden. In diesem Clinch bewegen wir uns, das heisst, wir müssen qualitativ gute Leistungen bringen, kosteneffizient arbeiten, innovativ und in bestimmten Bereichen in der Forschung vorne bleiben.

In Deutschland hat man sich kaputt gespart ...

Ich habe die Hoffnung, dass wir in der Schweiz von Deutsch-

land lernen, aber ich bin sicher, dass der Spardruck auch bei uns eher grösser wird. Und der Wettbewerbsdruck wird härter. Vielen ist noch nicht so bewusst, dass sich mit dem neuen Krankenversicherungsgesetz die Kantonsgrenzen öffnen und die Patientinnen und Patienten ihre Spitäler frei evaluieren werden können. Wir müssen im Wettbewerb bestehen, das ist anspruchsvoll. Mehr Geld auszugeben als durch Mehrerträge erwirtschaftet wird, ist nicht realistisch.

Die risikoreicheren Fälle kommen in die staatlichen Spitäler, wer kein grosses Risiko hat und es sich leisten kann, geht ins Privatspital.

Es ist heikel, wo der Trend wirklich hingeht, aber sicher ist, andere Spitäler können mehrfach erkrankte Patienten nicht unbedingt ideal behandeln, da man bei diesen eine moderne, investitionsintensive Technologie benötigt. Aber es ist denkbar, dass grössere Häuser bei der Behandlung von klassischen Tieftriskopatienten am Schluss schlechter mithalten können als kleinere Kliniken. Bei kleinen Operationen bei «gesunden» Patienten sind wir möglicherweise in zehn Jahren nicht mehr der Anbieter der Wahl. Da wird es vielleicht andere geben, die in diesem Bereich kostengünstiger und eventuell sogar angenehmer für den Patienten arbeiten. Bei uns wird das Programm oftmals kurzfristig durch Notfälle verändert oder der Professor ist als Dozent noch in der Vorlesung engagiert, das sind Themen, die das System aus Sicht der Patienten stören. Diese Entwicklung zeichnet sich ab.

Ist das die grösste Herausforderung für die Zukunft?

Ja, das ist klar. Wie positionieren wir uns auf dem Markt? Wie können wir erreichen, dass wir mit den Leistungen, in denen wir uns stark sehen, auch Erfolg haben? Es wird immer mehr darauf ankommen, die Qualität auch wirklich zu halten, die wir versprechen. Man wird Qualitätsindikatoren vermehrt messen und wir werden die Ergebnisse immer transparenter zeigen müssen. Über Internet und Publikationen wird jede Patientin und jeder Patient eine riesige Fülle von Qualitätsinformationen zur Verfügung haben, über deren Aussagekraft übrigens in den nächsten fünf Jahren noch viele Diskussionen zu führen sein werden. Entsprechend liegt für uns in den Prozessen und in der Qualität ein spannendes Entwicklungsfeld, da sind alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beteiligt, von der Forschung bis zum Patiententransport.

Wo sehen Sie denn das USB in zehn Jahren? Oder wo würden Sie es gerne sehen?

Es gibt drei Ebenen, auf denen wir gut aufgestellt sein werden: Erstens: sehr gut vernetzt mit der Universität, mit den entsprechenden fakultären Schwerpunkten und Forschern, in Bezug auch auf die Nähe Klinik und Forschung; zweitens: sehr gut vernetzt mit der ganzen Schweiz in der hochspezialisierten Medizin, drittens: sehr gut vernetzt mit der Region. Mit diesen Voraussetzungen können wir gut bestehen.

Region heisst auch Frankreich und Deutschland?

Die Region ist die Nordwestschweiz und das nähere Ausland. Kooperieren ist in diesem Feld einerseits wirklich eine Vision, aber andererseits auch bereits die Konsequenz daraus in der Umsetzung. Kooperieren kann heißen, dass wir die Aufgaben untereinander aufteilen, je nachdem, was jeder wirklich besser und effizienter kann. Kooperation zu verlangen ist einfach, aber in der Realisierung sehr anspruchsvoll. Da gibt es noch manches Sträusschen zu binden und manchen Vertrag auszuhandeln, um halt manchmal hinterher wieder festzustellen, so geht es doch nicht (lacht). Dranbleiben ist das Erfolgsrezept.

Zusammenarbeit schweizweit heisst Basel-Bern?

Die Zusammenarbeit mit Bern steht absolut im Vordergrund. Die Medizinische Allianz Basel-Bern müssen wir zum Erfolg führen. Aber wenn Sie mich nach einer längerfristigen Vision fragen, denke ich, wird man in der Schweiz flächendeckend

ein Netzwerk von Universitätsspitalen haben. Dazu gehören in zehn Jahren auch Zürich, die welschen Spitäler und gewisse grosse Kantonsspitaler.

Immer mit entsprechender Spezialisierung.

Ja. Die richtige Mischung zwischen Spezialisierung und breiterem Angebot wird viel zu diskutieren geben in den nächsten zehn Jahren.

Sie sind in einer Sandwichposition. Auf der einen Seite die Mitarbeitenden des USB, auf der anderen Seite das Gesundheitsdepartement. Ist es schwierig, in dieser Position zu leben?

In der jetzigen Konstellation sehe ich das Sandwich, das «oben» und «unten» impliziert, nicht als Problem. Das Gesundheitswesen hat einen Komplexitätsgrad wie nicht viele andere Themen und es gibt einfach sehr viele unterschiedliche Einflussfaktoren und Interessen, die sich teils auch klar widersprechen. Damit müssen wir leben. Natürlich ist das anspruchsvoll, aber ist es auch nichts Neues. Das Gesundheitsdepartement ist diesen vielen Einflussfaktoren genauso ausgesetzt wie wir als Spital, und wir versuchen gemeinsam, uns darin möglichst erfolgreich zu bewegen.

Sie müssen den Druck von oben ja weitergeben.

Es ist eine von meinen Aufgaben zu überlegen, wie man in dem von extrem vielen Faktoren beeinflussten System funktionieren kann, so dass man möglichst gut existiert. Prof. Jürg Sommer, hier am WWZ tätig, hat vor einigen Jahren einmal ein Papier mit dem Titel: «Muddling Through Elegantly» publiziert (auf Deutsch: sich elegant durchwurschtern) (lacht).

Es gibt so Sprüche (lacht weiter), es ist effektiv so, dass wir uns überlegen müssen, wie wir da navigieren können. Es gibt nicht nur viele Interessen, sondern auch abrupte Brüche auf der Zeitachse. Im Moment sind wir eine Dienstabteilung des Staates und 2012 haben wir sicher einen eigenen Rechnungskreis. Mit der neuen Spitalfinanzierung ändern sich plötzlich sehr viele finanzielle und Steuerungs-Parameter. Wir müssen versuchen, so damit umzugehen, dass die Auswirkungen auf die Organisation und ihre Leistungsfähigkeit möglichst klein bleiben. Aber derartige schockartigen Effekte werden unvermeidlich sein. Es werden Widersprüchlichkeiten und Probleme auftauchen. Diese müssen wir lösen.

**Werner Kübler, geb. 13. Dezember 1962
wohnhalt in Otelfingen ZH
verheiratet, 3 Kinder**

- Mittelschule, Medizinstudium und Doktorat in experimenteller Immunologie in Zürich
- nach dem Studienabschluss Tätigkeiten in der 3. Welt und im Management von Non-Profit-Organisationen
- Zweitabschluss als MBA, dann berufliche Stationen als Mitglied der Geschäftsleitung eines Bundesamtes und als Berater / Manager in der Privatwirtschaft
- seit 2003 Mitglied der Spitalleitung am Universitätsspital Basel, seit 2008 als Spitaldirektor

Müssen wir uns dann selbst tragen, wenn wir einen eigenen Rechnungskreis haben?

Die neue Spitalfinanzierung ist eine Leistungsförderung über Preise anstelle der heute von Gesetzes wegen vorgeschriebenen Defizitfinanzierung durch die Kantone. Mit der neuen Finanzierung kommt die DRG (Diagnosis Related Groups)-Fallpauschale, ein Gesamtpreis inklusive Abgeltung für die Investitionen. Die Investitionen, die der Kanton in die Spitalinfrastruktur tätigt, sind bis heute nicht eingerechnet und werden nicht durch die Krankenkassen oder durch das Defizit gedeckt, sondern der Kanton finanziert diese über separate Investitionskredite. In Zukunft wird man einen Fallpreis haben, der alles deckt. Das Gesetz schreibt in Zukunft vor, welchen Anteil der Kanton mindestens an einem Fall zahlen muss und die Krankenkassen höchstens. Als Spital erhalten wir den gesamten Betrag, das heißt an sich sind unsere ganzen Kosten gedeckt. Und es gibt noch einen wichtigen Unterschied: in Zukunft generieren wir das Geld zu 100% mit den Patientinnen und Patienten, und nicht über den Spitalträger. Wenn uns genügend Patienten als Spital ihrer Wahl aussuchen, sind wir finanziert, sonst fehlt uns das Geld. Deshalb habe ich vorhin gesagt, dass Mehrausgaben ohne entsprechende Mehrerträge keine Option sind.

Aber das hat doch auch zur Folge, wenn jemand ein schwieriger Fall ist, muss er frühzeitig nach Hause gehen, weil die Kosten nicht gedeckt sind.

Das ist eine Frage der Ausgestaltung des DRG Systems. Es besteht ein gewisses Risiko für solche sogenannten «blutigen Entlassungen», aber es gibt auch Möglichkeiten, diese zu unterbinden. Bei den Pauschalen gibt es immer auch Fälle, die günstiger behandelt werden können – dieser Mix ist die Idee der Pauschale. Aber: Es gibt nach den Erfahrungen aus Deutschland ein gewisses Risiko, dass Unispitäler unter dem DRG-System schlechter finanziert sind. Deshalb bereiten wir uns gut auf das System vor. Das USB gehörte zu den ersten Spitätern, die systematische und vollständige Zahlen in die DRG-Datenbank geliefert haben.

Waren Sie selbst schon einmal in der Forschung tätig?

(lacht) Ich habe eine Dissertation in experimenteller Immunologie geschrieben. In dem Sinne ja. Ich weiß in etwa, wie ein Wetlab funktioniert. Aber das ist zwanzig Jahre her (lacht). Die Highlights waren damals Western Blots und monoklonale Antikörper (lacht).

Und wie lange waren Sie da?

Dies dauerte gut ein Jahr während des Studiums, inklusive der Semesterferien vorher und nachher.

Welchen Stellenwert hat die Forschung am USB für Sie?

Sie ist sehr wichtig. Wer in der Forschung allzu viele Kompromisse macht, präsentiert sich als Unispital ebenso wenig gut, wie wenn man zu wenig Patienten hat. Die Abstimmung zwischen Spital und Forschung im Sinne einer guten Zusammenarbeit ist ein Schlüssel zum Erfolg. Wir müssen uns gegenseitig stützen und wir müssen uns auch wehren für unsere Forschung. Wir müssen der Forschung weiter mindestens in dieser Größenordnung Raum geben, denn die Nähe zwischen Spital und zum universitären Forschungsumfeld kann das Erfolgsmodell für die Zukunft sein.

Wo sehen Sie Verbesserungsbedarf seitens des USB?

Einerseits besteht Handlungsbedarf darin, den strategischen Wachstumsbedarf an Laborfläche zu sichern, andererseits muss es uns gelingen, im inneruniversitären Wettbewerb die Mittel für die klinische Lehre und Forschung mindestens im Gleichschritt mit der Entwicklung der Mittel der ganzen Universität Basel aufrecht zu erhalten. Da rede ich von den universitären Mitteln und nicht von Drittmitteln.

Manche Labors finanzieren sich bei uns ganz über Drittmittel.

Das ist sehr positiv und ist kein Widerspruch zum Gesagten. Ich bin glücklich, dass wir Forscher haben, die sich ganz über Drittmittel finanzieren können.

Und dass wir ganz vielen jungen Wissenschaftlern keine Perspektive bieten können? Es gibt viele, die sind ein paar Jahre da, und dann müssen sie in der Wirtschaft etwas finden ...

Das ist sicher nicht erfreulich. Wie wir hier bessere Möglichkeiten schaffen, müssen wir wirklich mit der Uni zusammen klären. Insgesamt können wir aber feststellen: Die Produktivität, die wir hier in Basel haben, lässt sich sehen. Ob die Strukturfinanzierung an anderen Universitäten wirklich viel besser ist, weiß ich noch zu wenig. Aber wir werden alle den Auftrag haben, die Lage zu verbessern. Die Verteilung von Forschungsgeldern ist sicher genauso anspruchsvoll wie der Verteilkampf im Gesundheitswesen. Ich versuche, meinen Beitrag dazu im Rahmen meiner Zusammenarbeit mit der Fakultät zu leisten.



Was würden Sie sich wünschen von den Forschenden am Departement Biomedizin?

Was ich sehe, das muss ich vorausschicken, darüber bin ich erfreut. Ich glaube, wenn wir die kreative Spannung zwischen Klinik und Forschung, mit allen Reibungsflächen und aufwändigen Interaktionen, aufrecht erhalten können, ist das eine gute Investition für die Zukunft. Es besteht sonst das Risiko, dass man langsam auseinanderdriftet, d.h. dass man langfristig nur noch mit Klinikern zu tun hat, die kaum Forschungserfahrung gesammelt haben, und andererseits mit Forschern, die noch nie in einem Spital tätig gewesen sind. Dies scheint mir in unserer Situation nicht optimal.

Es gibt natürlich Menschen, die aus dem Departement Biomedizin gerne ein zweites Biozentrum machen würden ...

Was meinen Sie damit?

Publikationen mit höherem Impactfactor, mehr Grundlagenforschung ...

Sie müssen mir noch erklären, zweites Biozentrum, geht es um Selbständigkeit, örtliche Eigenständigkeit oder was ist die Idee?

Nein, wie gesagt, dass die Publikationen auf einem höheren Level sind, mehr Grundlagenforschung, man möchte teilweise schon weiter oben mitmischen und daran hindern schon manchmal die Kliniker, die nicht das Know how haben. Es gibt bei uns diese Diskrepanz zwischen Klinik angewandter Forschung und Grundlagenforschung. Aber wenn Sie die Nähe zur Klinik hervorheben, dann möchten Sie kein zweites Biozentrum ...

Ich denke, dass wir mit einem kliniknahen DBM-Teil einen strategischen Vorteil haben. Wie man das Departement kon-

figurieren kann, dass die Impactfaktoren nach oben gehen, dass man in der klinischen Community in einem gewissen Sinn auch anspruchsvollere Forschungsarbeiten vollbringen kann, das ist eine Baustelle, auf der wir uns sicherlich weiter verbessern müssen. Vielleicht ist das die Botschaft, dass wir uns mit gegenseitiger Unterstützung verbessern sollen, ohne das eine gegen das andere auszuspielen. Biomedizinische Forschung ohne Translation in die klinische Anwendung hat gesamtgesellschaftlich gesehen langfristig auch einen Grenznutzen von null.

Was wünschen Sie sich von der Medizinischen Fakultät?

Ich wünsche mir, dass die Zusammenarbeit mit langfristiger Perspektive und mit einer konstruktiven Ernsthaftigkeit weitergeführt werden kann.

Der Dekan, Prof. Albert Urwyler, hat vor kurzem in einem DBM Facts-Interview mit Prof. Regine Landmann geäusser, dass er der Fakultät die Macht geben möchte.

Eine der grossen Herausforderungen wird es sein, die demokratische Abstützung der fakultären Entscheide zu erhalten und gleichzeitig strategiefähig zu sein. Wir müssen uns bewusst sein, dass immer wieder strategische Entscheide notwendig sind, in Zukunft noch mehr als in der Vergangenheit. Das ist ein anspruchsvoller und oftmals auch schmerzhafter Prozess, in gewissen Bereichen müssen wir uns stärker positionieren, in anderen sollten wir uns vielleicht besser zurückhalten, obwohl die Thematik sicherlich auch interessant wäre. Das Gleiche gilt für das Spital. Die Schwerpunkte miteinander abzustimmen, ist die grosse Herausforderung. Wenn es gelingt, in der Fakultät die notwendigen Schritte demokratisch abgestützt zu vollziehen, um nicht plötzlich unter dem Druck von aussen

ohne Handlungsfreiheit entscheiden zu müssen, dann hat die Fakultät viel erreicht.

Sie haben einmal gesagt, «Jesus von Nazareth» sei ihr grosses Vorbild.

Eines meiner grossen Vorbilder, ja.

Prof. Gesine Schwan, Präsidentin der Europa-Universität Viadrina Frankfurt/Oder und Kandidatin für das Amt der Bundespräsidentin in Deutschland, hat einen interessanten Vortrag gehalten zum Thema «Braucht Wissenschaft Religion?» Sie geht davon aus, dass insbesondere in der Medizin und den Naturwissenschaften die Prioritäten derjenigen Personen und Institutionen wirken, die Wissenschaft finanzieren und nicht die individuelle Neugier der Wissenschaftler. Aufgrund der leeren öffentlichen Kassen gäbe es immer mehr private Finanzierung, aber auch die öffentlichen Geldgeber erwarteten durch die Leistung der Universitäten eine Ankurbelung von Wirtschaft und Arbeitsmarkt. Hat sie dann Recht, wenn sie sagt: «Religion befreit Wissenschaft dann und in dem Masse, wie sie gegen Partikularinteressen, die entmündigende Unterwerfung unter einen weltumspannenden Selbstlauf und die Partialisierung in Spezialwissen sowie darauf ausgerichtete Karrieremuster durch die Verpflichtung auf einen transzendenten Wahrheitsanspruch schützt?»

Das ist eine sehr theologische und philosophische Frage, für die ich fachlich eigentlich nicht qualifiziert bin. Ich persönlich glaube, dass Religion diese Rolle wahrnehmen kann, da sie letztendlich vor einer Überwertung des Individuellen und Partikulären schützt. Von daher würde ich Frau Schwan Recht geben - so ganz grob und spontan gesagt. Um gute Naturwissenschaft zu betreiben, ist Religion aber keine zwingende Voraussetzung. Von daher könnte man auch sagen: Nein. Aber zum Vorankommen der Gesamtgesellschaft ist eine religiöse, transzendenten Dimension meines Erachtens von Vorteil. Sie ist ein Gegengewicht zu den Dysfunktionalitäten und heiklen Beobachtungen, die Sie zitiert haben. Letztendlich muss jeder für sich selbst entscheiden, das gilt genauso für jedes andere Feld der Gesellschaft. Wenn es nur noch um den persönlichen Profit und Status geht, dann kippt fast jedes System. Religion hat wahrscheinlich eine gewisse Fähigkeit, dies zu verhindern. Aber ich möchte sie auch nicht instrumentalisiert wissen. Wenn man die Schöpfung untersucht, ist nicht die Grundaussage entscheidend,

ob es einen Schöpfer geben kann oder nicht. Ein religiöser Mensch ist nicht der bessere Wissenschaftler. Die andere Frage ist, wo ist die ethische Grenze.

Beim Klonen?

Etwas zu klonen bedeutet eigentlich nicht etwas zu schöpfen, es ist immer noch eher kopieren als designen.

Aber darf man?

Ich bin der Auffassung, dass man dort in Bereiche vorstösst, in denen man mit allergrösster Vorsicht vorgehen sollte, um nicht zu sagen, vielleicht besser die Finger davon lassen sollte. Aber in der Geschichte hat man nie gute Erfahrungen mit Forschungs- und Denkverboten gemacht, oder? (lacht) Ich glaube, Forschen liegt in der Natur des Menschen. Es kommt auf die Haltung der Menschen an, die es tun.

Ich selbst habe massive Probleme mit Tierversuchen. Prof. Christoph Rehmann-Sutter, Präsident der Ethikkommission in Bern und Professor für Bioethik an der Universität Basel, ist der Meinung, dass jeder Tierversuch – selbst bei aller Notwendigkeit – ein moralischer Skandal bleibt.

Ich kann das nachvollziehen. Ich habe selbst keine klassischen Tierversuche gemacht, aber für molekulare Arbeiten haben wir auch Tiere benötigt. Es ist so, Tierversuche sind an der Grenze zum moralischen Skandal. Gleichzeitig ist es unbestritten, dass wir vorangekommen sind, und ohne Tierversuche vermutlich nicht so weit gekommen wären. Es ist ein enorm schwieriges Thema und ich bin kein Experte. Ich beobachte die Entwicklung mit Interesse. Aber ich denke, das Bewusstsein, dass eine Transzendenz existieren könnte, verhilft vielleicht in manchen heiklen Situationen dazu, sich zuerst einmal zurückzulehnen und zu überlegen, ob man die Verantwortung für das eigene Handeln auch vor diesem Hintergrund wahrnehmen kann. Und das ist ein inhärenter Schutzmechanismus.

Herr Kübler, herzlichen Dank für dieses Gespräch.

**Das Interview führte Heidi Hoyermann-Welinsky
Photos: Verena Jägglin**

Erratum

In the article *Oxidative Stress by the Myocardial Research Group* which appeared in DBM Facts 2/08 (pp 10–13), the figure legends were accidentally omitted. We apologize for this error and print the legends below.

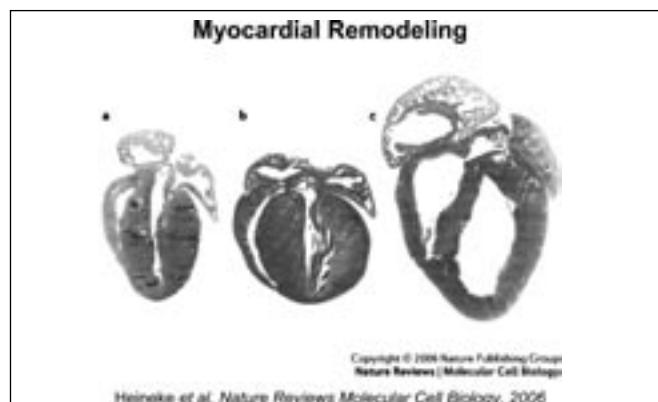


Figure 1

Myocardial remodeling. Progression of myocardial remodeling as it is characteristic of pressure-overload conditions (e.g. arterial hypertension, valve stenosis). Normal heart (a). Chronic pressure overload induces hypertrophy (b) that further progresses to ventricular dilation (c) and heart failure.

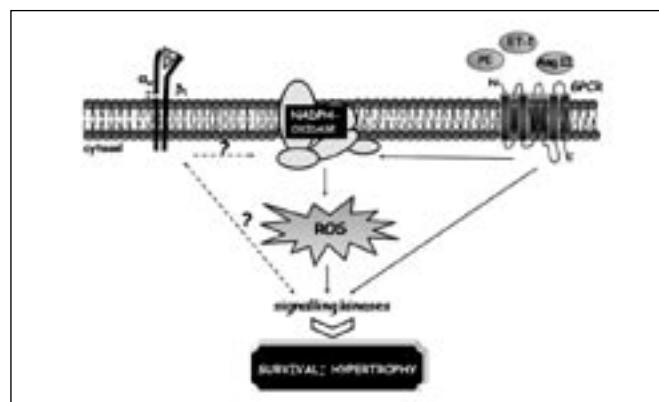


Figure 3

Working model focusing on NADPH oxidase as a potential source of regulatory reactive oxygen species in cardiomyocytes (CMC). In CMC, the integrin receptor is made up of an α - and β 1 subunit, and is activated upon binding of a ligand (L)/matrix component (e.g. laminin, fibronectin). Integrin co-operates with Gq-protein-coupled receptor (GPCR) stimulation [via phenylephrine (PE), endothelin-1 (ET-1) or angiotensin II (AngII)] to induce CMC hypertrophy. We hypothesize that NADPH oxidase-derived reactive oxygen species regulate β 1-integrin in response to GPCR stimulation, and that β 1-integrin itself may regulate NADPH oxidase activity. Figure by B. Rosc-Schlüter.

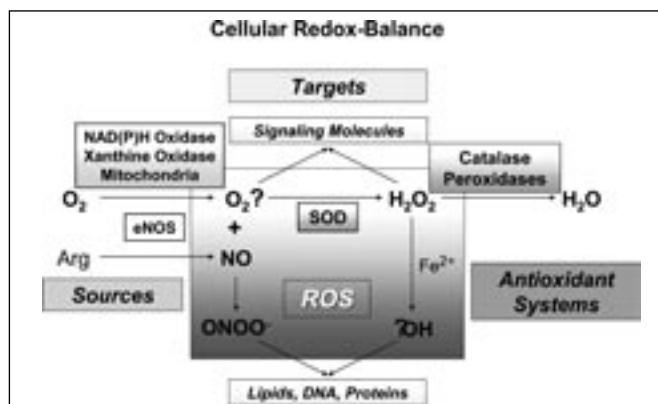


Figure 2

Cellular redox balance. Perturbation of the cellular redox balance leads to impaired cell signaling or direct cellular injury, along with cell death, disease and premature aging. Therapeutic strategies to counterbalance oxidative stress may include enhancement of antioxidant capacities, inhibition of sources of reactive oxygen species or protection of areas that are targets for reactive oxygen species.

Criteria for selecting papers presented in “DBM Facts”

Please submit articles as pdf files to the Departmental Assistant, Manuela Bernasconi:
 manuela.bernasconi@unibas.ch

We will try to include as many articles as possible in each issue. However, there are page constraints, which may force us to make a selection. The final decision will be made by the chair of the Department of Biomedicine according to following criteria:

- First priority will be given to articles published in high ranked journals that are authored by members of the Department of Biomedicine (first author, senior author and corresponding author from DBM).
- Articles published in low impact journals and articles where members of the Department of Biomedicine are only co-authors may also be included, but will receive lower priority.

The following publications do not qualify for inclusion in “DBM Facts” (=most frequent reasons for rejection):

- Articles “in press” (please wait until the pdf is available with the correct volume, page numbers etc)
- Articles without mentioning of the DBM affiliation
- Articles where neither first author, nor senior author, nor corresponding author are from DBM
- Articles with purely clinical work without a clear contribution of the DBM laboratories
- Review articles (with very few exceptions, e.g. reviews in Cell, Science, Nature etc.)
- Book chapters

Please note that each issue of DBM Facts will have a deadline for the submission of articles. Deadline for the next issue is November 14, 2008.

Radek Skoda

The Journal of Experimental Medicine

THE JOURNAL OF
EXPERIMENTAL MEDICINE

205, 841–852, 2008

IF 15.6

Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology

R. Gosert¹, C. H. Rinaldo², G. A. Funk¹, A. Egli¹, E. Ramos³, C. B. Drachenberg⁴, and H. H. Hirsch^{1,5}

Abstract:

Immunosuppression is required for BK viremia and polyomavirus BK-associated nephropathy (PVAN) in kidney transplants (KTs), but the role of viral determinants is unclear. We examined BKV noncoding control regions (NCCR), which coordinate viral gene expression and replication. In 286 day-matched plasma and urine samples from 129 KT patients with BKV viremia, including 70 with PVAN, the majority of viruses contained archetypal (ww-) NCCRs. However, rearranged (rr-) NCCRs were more frequent in plasma than in urine samples (22 vs. 4%; $P < 0.001$), and were associated with 20-fold higher plasma BKV loads (2.0×10^4 /ml vs. $4.4 \times$

10^5 /ml; $P < 0.001$). Emergence of rr-NCCR in plasma correlated with duration and peak BKV load ($R^2 = 0.64$; $P < 0.001$). This was confirmed in a prospective cohort of 733 plasma samples from 227 patients. For 39 PVAN patients with available biopsies, rr-NCCRs were associated with more extensive viral replication and inflammation. Cloning of 10 rr-NCCRs revealed diverse duplications or deletions in different NCCR subregions, but all were sufficient to increase early gene expression, replication capacity, and cytopathology of recombinant BKV in vitro. Thus, rr-NCCR emergence in plasma is linked to increased replication capacity and disease in KTs.

¹ Transplantation Virology and Molecular Diagnostic Laboratory, Institute for Medical Microbiology, Department of Biomedicine, University of Basel, CH-4003 Basel, Switzerland

² Microbiology and Infection Control, University Hospital of North Norway, 9038 Tromsø, Norway

³ Department of Medicine and 4 Department of Pathology, University of Maryland Transplant Center, Baltimore, MD 21201

⁵ Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel, 4031 Basel, Switzerland

Leukemogenic mechanisms and targets of a NUP98/HHEX fusion in acute myeloid leukemia

D. Jankovic¹, P. Gorello², T. Liu¹, S. Ehret¹, R. La Starza², C. Desjobert³, F. Baty⁴, M. Brutsche⁴, P.S. Jayaraman^{3,5}, A. Santoro⁶, C. Mecucci², and J. Schwaller¹

Abstract:

We have studied a patient with acute myeloid leukemia (AML) and t(10;11)(q23;p15) as the sole cytogenetic abnormality. Molecular analysis revealed a translocation involving nucleoporin 98 (*NUP98*) fused to the DNA-binding domain of the hematopoietically expressed homeobox gene (*HHEX*). Expression of *NUP98/HHEX* in murine bone marrow cells leads to aberrant self-renewal and a block in normal differentiation that depends on the integrity of the *NUP98* GFLG repeats and the *HHEX* homeodomain. Transplantation of bone marrow cells expressing *NUP98/HHEX* leads to transplantable acute leukemia characterized by extensive infiltration of leukemic blasts expressing myeloid markers (Gr1⁺) as well as markers of the B-cell lineage (B220⁺). A latency period of 9 months and its

clonal character suggest that *NUP98/HHEX* is necessary but not sufficient for disease induction. Expression of EGFP-*NUP98/HHEX* fusions showed a highly similar nuclear localization pattern as for other *NUP98*/homeodomain fusions, such as *NUP98/HOXA9*. Comparative gene expression profiling in primary bone marrow cells provided evidence for the presence of common targets in cells expressing *NUP98/HOXA9* or *NUP98/HHEX*. Some of these genes (*Hoxa5*, *Hoxa9*, *Flt3*) are deregulated in *NUP98/HHEX*-induced murine leukemia as well as in human blasts carrying this fusion and might represent bona fide therapeutic targets.

¹ Department of Research, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

² Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, University of Perugia, Perugia, Italy

³ Department of Biochemistry, University of Bristol, Bristol, United Kingdom

⁴ Department for Internal Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

⁵ Division of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

⁶ Ospedale V. Cervello, Divisione di Ematologia, Palermo, Italy

TGF- β signaling in thymic epithelial cells regulates thymic involution and post-irradiation reconstitution

M. M. Hauri-Hohl¹, S. Zuklys¹, M. P. Keller¹, L. T. Jeker¹, T. Barthlott¹, A. M. Moon², J. Roes³, and G. A. Holländer¹

Abstract:

The thymus constitutes the primary lymphoid organ responsible for the generation of naive T cells. Its stromal compartment is largely composed of a scaffold of different subsets of epithelial cells that provide soluble and membrane-bound molecules essential for thymocyte maturation and selection. With senescence, a steady decline in the thymic output of T cells has been observed. Numeric and qualitative changes in the stromal compartment of the thymus resulting in reduced thymopoietic capacity have been suggested to account for this physiologic process. The precise cellular and molecular mechanisms underlying thymic senescence are,

however, only incompletely understood. Here, we demonstrate that TGF- β signaling in thymic epithelial cells exerts a direct influence on the cell's capacity to support thymopoiesis in the aged mouse as the physiologic process of thymic senescence is mitigated in mice deficient for the expression of TGF- β RII on thymic epithelial cells. Moreover, TGF- β signaling in these stromal cells transiently hinders the early phase of thymic reconstitution after myeloablative conditioning and hematopoietic stem cell transplantation. Hence, inhibition of TGF- β signaling decelerates the process of age-related thymic involution and may hasten the reconstitution of regular thymopoiesis after hematopoietic stem cell transplantation.

¹ Laboratory of Pediatric Immunology, Center for Biomedicine, Department of Clinical-Biological Sciences, University of Basel and The University Children's Hospital (UKBB), Basel, Switzerland

² Division of Pediatric Critical Care, Utah Health Sciences Center, The University of Utah, Salt Lake City

³ Department of Immunology and Molecular Pathology, University College London, London, United Kingdom

Loss of skeletal muscle strength by ablation of the sarcoplasmic reticulum protein JP45

O. Delbono², J. Xia¹, S. Treves¹, Z. M. Wang², R. Jimenez-Moreno², A. M. Payne², M. L. Messi², A. Briguet³, F. Schaefer³, M. Nishi⁴, H. Takeshima⁴, and F. Zorzato^{1,5}

Abstract:

Skeletal muscle constitutes ≈40% of the human body mass, and alterations in muscle mass and strength may result in physical disability. Therefore, the elucidation of the factors responsible for muscle force development is of paramount importance. Excitation-contraction coupling (ECC) is a process during which the skeletal muscle surface membrane is depolarized, causing a transient release of calcium from the sarcoplasmic reticulum that activates the contractile proteins. The ECC machinery is complex, and the functional role of many of its protein components re-

mains elusive. This study demonstrates that deletion of the gene encoding the sarcoplasmic reticulum protein JP45 results in decreased muscle strength in young mice. Specifically, this loss of muscle strength in JP45 knockout mice is caused by decreased functional expression of the voltage-dependent Ca^{2+} channel $\text{Ca}_v1.1$, which is the molecule that couples membrane depolarization and calcium release from the sarcoplasmic reticulum. These results point to JP45 as one of the molecules involved in the development or maintenance of skeletal muscle strength.

¹ Departments of Anaesthesia and Research, Basel University Hospital, Hebelstrasse 20, 4031 Basel, Switzerland

² Departments of Physiology, Pharmacology, and Internal Medicine; Gerontology; and Geriatric Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157

³ Santhera Pharmaceuticals, CH-4410 Liestal, Switzerland

⁴ Department of Biological Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

⁵ Department of Experimental and Diagnostic Medicine, General Pathology Section, University of Ferrara, Via Borsari 46, 44100 Ferrara, Italy

Muscle-wide secretion of a miniaturized form of neural agrin rescues focal neuromuscular innervation in agrin mutant mice

S. Lin¹, M. Maj¹, G. Bezakova¹, J. P. Magyar³, H. R. Brenner², and M. A. Ruegg¹

Abstract:

Agrin and its receptor MuSK are required for the formation of the postsynaptic apparatus at the neuromuscular junction (NMJ). In the current model the local deposition of agrin by the nerve and the resulting local activation of MuSK are responsible for creating and maintaining the postsynaptic apparatus including clusters of acetylcholine receptors (AChRs). Concomitantly, the release of acetylcholine (ACh) and the resulting depolarization disperses those postsynaptic structures that are not apposed by the nerve and thus not stabilized by agrin-MuSK signaling. Here we show that a miniaturized form of agrin, consisting of the laminin-binding and MuSK-activating domains, is sufficient to fully restore NMJs in agrin mu-

tant mice when expressed by developing muscle. Although miniagrins are expressed uniformly throughout muscle fibers and induces ectopic AChR clusters, the size and the number of those AChR clusters contacted by the motor nerve increase during development. We provide experimental evidence that this is due to ACh, because the AChR agonist carbachol stabilizes AChR clusters in organotypic cultures of embryonic diaphragms. In summary, our results show that agrin function in NMJ development requires only two small domains, and that this function does not depend on the local deposition of agrin at synapses. Finally, they suggest a novel local function of ACh in stabilizing postsynaptic structures.

¹ Biozentrum Department of Biomedicine, University of Basel, Klingelbergstrasse 70, 4056 Basel, Switzerland

² Institute of Physiology, Department of Biomedicine, University of Basel, Klingelbergstrasse 70, 4056 Basel, Switzerland

³ Santhera Pharmaceuticals, Hammerstrasse 47, 4410 Liestal, Switzerland



Spatial and temporal patterns of bone formation in ectopically pre-fabricated, autologous cell-based engineered bone flaps in rabbits

O. Scheufler¹, D. J. Schaefer¹, C. Jaquiere¹, A. Braccini¹, D. J. Wendt¹, J. A. Gasser², R. Galli¹, G. Pierer¹, M. Heberer¹, I. Martin¹

Abstract:

Biological substitutes for autologous bone flaps could be generated by combining flap pre-fabrication and bone tissue engineering concepts. Here, we investigated the pattern of neotissue formation within large pre-fabricated engineered bone flaps in rabbits. Bone marrow stromal cells from 12 New Zealand White rabbits were expanded and uniformly seeded in porous hydroxyapatite scaffolds (tapered cylinders, 10–20 mm diameter, 30 mm height) using a perfusion bioreactor. Autologous cell-scaffold constructs were wrapped in a panniculus carnosus flap, covered by a semipermeable membrane and ectopically implanted. Histological analysis, substantiated by magnetic resonance imaging (MRI) and micro-

computerized tomography scans, indicated three distinct zones: an outer one, including bone tissue; a middle zone, formed by fibrous connective tissue; and a central zone, essentially necrotic. The depths of connective tissue and of bone ingrowth were consistent at different construct diameters and significantly increased from respectively 3.1 ± 0.7 mm and 1.0 ± 0.4 mm at 8 weeks to 3.7 ± 0.6 mm and 1.4 ± 0.6 mm at 12 weeks. Bone formation was found at a maximum depth of 1.8 mm after 12 weeks. Our findings indicate the feasibility of ectopic pre-fabrication of large cell-based engineered bone flaps and prompt for the implementation of strategies to improve construct vascularization, in order to possibly accelerate bone formation towards the core of the grafts.

¹ Departments of Surgery and of Research, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

² Novartis Institutes for Biomedical Research, Musculoskeletal Diseases, Basel, Switzerland



Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C

C. Bernsmeier¹, F. H. T. Duong¹, V. Christen¹, P. Pugnale³, F. Negro^{3,4}, L. Terracciano², M. H. Heim¹

Abstract:

Background/Aims: Hepatitis C virus (HCV) infection disturbs glucose and lipid metabolism contributing to the development of liver steatosis, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. On the other hand, insulin resistance and steatosis have been found to be associated with increased rates of fibrosis progression and lower rates of response to interferon therapy in chronic hepatitis C (CHC). The molecular mechanisms contributing to insulin resistance in CHC are not well understood. We have shown previously that protein phosphatase 2A (PP2A) is over-expressed in biopsies from patients with CHC. In this study, we tested if PP2A over-expression leads to insulin resistance.

Methods: We studied insulin signalling in cell lines that allow the regulated over-expression of HCV proteins and of the PP2A catalytic subunit (PP2Ac). Insulin signalling and PP2Ac expression were also studied in HCV transgenic mice and in liver biopsies from patients with CHC.

Results: Over-expression of PP2Ac in cells inhibited insulin signalling by dephosphorylation of PKB/Akt. PP2Ac over-expression and impaired insulin signalling were found in the liver of HCV transgenic mice and in liver biopsies of patients with CHC.

Conclusions: HCV-induced over-expression of PP2A in the liver contributes to the pathogenesis of insulin resistance in patients with CHC.

¹ Department of Biomedicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Basel, Hebelstrasse 20, CH-4031 Basel, Switzerland

² Institute of Pathology, University Hospital Basel, Switzerland

³ Division of Clinical Pathology, University Hospital, Geneva, Switzerland

⁴ Division of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital, Geneva, Switzerland

Design of graded biomimetic osteochondral composite scaffolds

A. Tampieri¹, M. Sandri¹, E. Landi¹, D. Pressato², S. Francioli⁴, R. Quarto³ and I. Martin⁴

Abstract:

With the ultimate goal to generate suitable materials for the repair of osteochondral defects, in this work we aimed at developing composite osteochondral scaffolds organized in different integrated layers, with features which are biomimetic for articular cartilage and subchondral bone and can differentially support formation of such tissues. A biologically inspired mineralization process was first developed to nucleate Mg-doped hydroxyapatite crystals on type I collagen fibers during their self-assembling. The resulting mineral phase was non-stoichiometric and amorphous, resembling chemico-physical features of newly deposited, natural bone matrix. A graded material was then generated, consisting of (i) a lower layer of the developed biomineralized collagen, corresponding to the subchondral bone, (ii) an upper layer of hyaluronic acid-charged collagen, mimicking the cartilaginous region, and (iii) an intermediate

layer of the same nature as the biomineralized collagen, but with a lower extent of mineral, resembling the tidemark. The layers were stacked and freeze-dried to obtain an integrated monolithic composite. Culture of the material for 2 weeks after loading with articular chondrocytes yielded cartilaginous tissue formation selectively in the upper layer. Conversely, ectopic implantation in nude mice of the material after loading with bone marrow stromal cells resulted in bone formation which remained confined within the lower layer. In conclusion, we developed a composite material with cues which are biomimetic of an osteochondral tissue and with the capacity to differentially support cartilage and bone tissue generation. The results warrant testing of the material as a substitute for the repair of osteochondral lesions in orthotopic animal models.

¹ Institute of Science and Technology for Ceramic, National Research Council, Via Granarolo 64, Faenza 48018, Italy

² FIN-CERAMICA Biomedical solution SpA, Via Ravagnana, Faenza 48018, Italy

³ Advanced Biotechnology Center, Stem Cell Laboratory, University of Genova, Largo R. Benzi 10, Genova 16132, Italy

⁴ Departments of Surgery and of Biomedicine, University Hospital of Basel, Hebelstrasse 20, Basel 4031, Switzerland

Histone Deacetylase Inhibition and Blockade of the Glycolytic Pathway Synergistically Induce Glioblastoma Cell Death

V. Egler, S. Korur, M. Failly, J. L. Boulay, R. Imber, M. M. Lino and A. Merlo

Abstract:

Purpose: High-grade gliomas are difficult to treat due to their location behind the blood-brain barrier and to inherent radioresistance and chemoresistance.

Experimental Design: Because tumorigenesis is considered a multistep process of accumulating mutations affecting distinct signaling pathways, combinations of compounds, which inhibit nonoverlapping pathways, are being explored to improve treatment of gliomas. Histone deacetylase inhibitors (HDI) have proven antitumor activity by blocking cell proliferation, promoting differentiation, and inducing tumor cell apoptosis.

Results: In this report, we show that the HDIs trichostatin A, sodium butyrate, and low nanomolar doses of LAQ824 combined with the glycolysis inhibitor 2-deoxy-D-glucose induce strong apoptosis in cancer cell lines of brain, breast, and cervix in a p53-independent manner. HDIs up-regulate p21, which is blocked by concomitant administration of 2-deoxy-D-glucose.

Conclusions: We propose simultaneous blockade of histone deacetylation and glycolysis as a novel therapeutic strategy for several major cancers.

Laboratory of Molecular Neuro-oncology, Departments of Research and Surgery, University Hospitals, Basel, Switzerland

B2-kinin receptor plays a key role in B1-, angiotensin converting enzyme inhibitor-, and vascular endothelial growth factor-stimulated *in vitro* angiogenesis in the hypoxic mouse heart

L. Sanchez de Miguel¹, S. Neysari¹, S. Jakob¹, M. Petrimpol¹, N. Butz¹, A. Banfi², C. E. Zaugg³, R. Humar^{1,4} and E. J. Battegay^{1,4}

Abstract:

Aims: Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition reduces heart disease and vascular stiffness in hypertension and leads to kinin accumulation. In this study, we analysed the role and importance of two kinin receptor subtypes in angiogenesis during ACE inhibition in an *in vitro* model of angiogenesis of the mouse heart.

Methods and results: First, we analysed the angiogenic properties of bradykinin and enalapril on wild-type C57Bl/6 and B2 receptor^{-/-} mouse heart under normoxia (21% O₂) and hypoxia (1% O₂) *in vitro* and the contribution of B1 and B2 kinin receptors to this effect. Bradykinin induced dose-dependent endothelial sprout formation *in vitro* in adult mouse heart only under hypoxia (1.7 fold, n = 6, P < 0.05). The B2 receptor mediated sprouting that was induced by bradykinin and vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₄; n = 6, P < 0.05), but did not mediate sprouting

that was induced by growth factors bFGF or PDGF-BB. Enalapril induced sprouting through both the B1 and B2 kinin receptors, but it required the presence of the B2 receptor in both scenarios and was dependent on BK synthesis. B1-receptor agonists induced sprout formation via the B1 receptor (2.5 fold, n = 6, P < 0.05), but it required the presence of the B2 receptor for them to do so. Both B2-receptor and B1-receptor agonist-induced angiogenesis required nitric oxide biosynthesis.

Conclusion: The kinin B2 receptor plays a crucial role in angiogenesis that is induced by different vasoactive molecules, namely bradykinin, ACE inhibitors, B1-stimulating kinin metabolites, and VEGF164 in an *in vitro* model of angiogenesis of mouse heart under hypoxia. Therapeutic treatment of hypertensive patients by using ACE inhibitors may potentially benefit the ischaemic heart through inducing B2-dependent heart neovascularization.

¹ Department of Biomedicine, Vascular Biology, Basel, Switzerland

² Department of Biomedicine, Cell and Gene Therapy, Basel, Switzerland

³ Department of Biomedicine, Cardiology, University Hospital, CH-4031 Basel, Switzerland

⁴ Division of Internal Medicine, University Hospital, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich, Switzerland

Increased Concentrations of Antibody-Bound Circulatory Cell-Free DNA in Rheumatoid Arthritis

X.Y. Zhong¹, I. von Mühlenen², Y. Li¹, A. Kang¹, A. Kumar Gupta¹, A. Tyndall², W. Holzgreve¹, S. Hahn¹, and P. Hasler^{2,3}

Abstract:

Background: Increased concentrations of cell-free DNA have been found in several disorders and have been interpreted as evidence of increased rates of cell death or turnover. Evidence from *in vitro* and animal experiments suggests that DNA may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: We measured cell-free DNA in plasma and serum from patients with RA and healthy controls by use of quantitative PCR for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) DNA. We used protein G SepharoseTM bead adsorption of plasma and elution to isolate antibody-bound DNA.

Results: In paired plasma and serum samples of 16 healthy controls the median GAPDH copies were 4500 genome equivalents (GE)/mL plasma

(range 319–21 000) and in 26 RA patients 17 000 GE/mL plasma (2100–2375 000, P = 0.0001). In the serum from normal controls the median GAPDH copies were 35 000 GE/mL (1700–239 000) and from RA patients 222 000 GE/mL (21 000–2 375 000, P = 0.004). A median of 81% of the cell-free DNA in RA was associated with antibody compared with 9% in healthy controls (P = 0.001). The concentrations of DNA did not vary with the type of therapy patients received.

Conclusions: These results provide new evidence for a role of cell-free DNA-antibody complexes in the etiology of RA, suggest new avenues for basic research, and may prove to be relevant to diagnosis and assessment of therapy.

¹ Laboratory for Prenatal Medicine, University Women's Hospital, Department of Research, University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

² Departments of Rheumatology and Research, Felix Platter Spital and University Hospital Basel, Basel, Switzerland.

³ Rheumaklinik, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, Aarau, Switzerland

Efficient stimulation of T cell responses by human IFN- α -induced dendritic cells does not require Toll-like receptor triggering

L. Bracci, R. Schumacher, M. Provenzano, M. Adamina, R. Rosenthal, C. Groeper, P. Zajac, G. Iezzi, E. Proietti, F. Belardelli, G.C. Spagnoli

Abstract:

Dendritic cells (DC) can be activated by proinflammatory cytokines or upon toll-like receptor (TLR) triggering. These stimuli induce specific patterns of phenotypic modulation and gene expression profiles. We investigated whether TLR triggering represents an indispensable requirement for the induction of T cell responses by human DC generated upon culture of monocytes in the presence of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interferon- α (IFN-DC). As model stimulator we chose imidazoquinolone (3M-001), a synthetic TLR7 agonist used in the treatment of skin infections and tumors and as experimental adjuvant. At difference with DC generated upon culture of monocytes in the presence of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin (IL-

4) (IL-4-DC), IFN-DC display a semimature phenotype. Furthermore, IFN-DC, but not IL-4-DC are able to induce CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T cell responses, in steady state, for example, in the absence of TLR triggering. 3M-001 treatment induces up-regulation of the surface expression of costimulatory molecules and „de novo“ production of IL-12 and IL-6 in IFN-DC. However, TLR7 triggering fails to significantly enhance the capacity of IFN-DC to induce antigen-specific cytotoxic T lymphocytes and to stimulate allogeneic CD4 $^{+}$ T cells. These data indicate that TLR engagement and IL-12 production do not represent indispensable prerequisites for optimal antigen-presenting cell function in IFN-DC, qualifying these cells as powerful cellular reagents of potential use in active specific immunotherapy.

Institute for Surgical Research and Hospital Management, DBM, University Hospital, Basel, Switzerland

Maternal Smoking: Effect on Circulating Cell-Free Fetal and Total DNA Levels in Maternal Plasma From the Second Trimester

O. Lapaire¹, T. Volgmann², D. Huang¹, S. Hahn¹, W. Holzgreve¹ and Y. X. Zhong¹

Abstract:

Objective: To estimate whether potential clinical applications of cell-free fetal and total DNA in the field of noninvasive prenatal diagnosis need to be adjusted for maternal smoking status.

Methods: In this study, using 344 maternal blood samples from the second trimester of pregnancy, circulating cell-free DNA in maternal plasma samples, specific for the SRY and DYS14 loci (representing fetal DNA) and GAPDH sequence (representing total genomic DNA) were quantified by real-time polymerase chain reaction.

Results: Fetal sex determination was 100% accurate using a combination of probes for SRY and DYS14. The levels of DYS14 and SRY detected were significantly correlated ($r=0.884$, $P<.001$). No significant difference was seen between the quantitative levels of cell-free male fetal DNA between the smoking groups and control group. Similarly, no significant difference was seen in the amount of total cell-free DNA in the study population.

Conclusion: In contrast to first- and second-trimester screening assays for Down syndrome, where smoking status significantly affect levels of maternal serum analytes, smoking status does not affect quantitative levels of cell-free fetal DNA or total cell-free DNA in maternal plasma.

¹ University of Basel, Department of Obstetrics and Gynecology/Department of Research, Basel, Switzerland

² Medical Practice for Prenatal Medicine, Greifswald, Germany

Autoantibodies against complement C1q in acute post-streptococcal glomerulonephritis

I. Kozyro¹, L. Korosteleva², D. Chernoshej³, D. Danner⁴, A. Sukalo¹ and M. Trendelenburg^{4,5}

Abstract:

Autoantibodies against complement C1q (anti-C1q) strongly correlate with the occurrence of severe lupus nephritis. Recent data suggest that anti-C1q might also correlate with more severe forms of acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN). Therefore, we prospectively investigated the role of anti-C1q in 50 children with newly diagnosed APSGN. Associations between anti-C1q and disease manifestations as well as serum complement concentrations were analyzed. Nineteen of the 50 children (38%) with APSGN were positive for anti-C1q compared to 0 /

40 healthy controls. Levels of anti-C1q correlated negatively with serum C1q and C3 concentrations. Anti-C1q positive patients had significantly higher proteinuria and serum creatinine as well as more often oliguria, hypertension and delayed resolution of the disease than patients without anti-C1q. The data point to a potential pathogenic role of anti-C1q in APSGN. Determination of anti-C1q might help to identify patients at risk for prolonged courses of the disease.

¹ Department of Pediatrics, 2nd Children's Hospital, Belarus State University, Minsk, Belarus

² Republic Centre of Oncohaematology, Minsk, Belarus

³ Department of Microbiology, Immunology and Virology, Belarus State University, Minsk, Belarus

⁴ Clinical Immunology, Department of Research, University Hospital Basel, Basel, CH, Switzerland

⁵ Internal Medicine, University Hospital Basel, Basel, CH, Switzerland

The thymus in GVHD pathophysiology

W. Krenger, G.A. Holländer

Abstract:

A favorable outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) depends on the complete reconstitution of the host's immune system. While recovery of peripheral T cells occurs in transplant recipients via both thymus-dependent and thymus-independent pathways, the regeneration of a population of phenotypically naive T cells with a broad T-cell receptor (TCR) repertoire relies entirely on the de novo

generation of T cells in the thymus. However, preclinical models and clinical studies of allogeneic HSCT have identified the thymus as a target of graft-versus-host disease (GVHD). The present review focuses on recent insight into how GVHD affects thymic function and how this knowledge aids the design of new strategies to improve immune reconstitution following allogeneic HSCT.

Laboratory of Pediatric Immunology, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel Switzerland

Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease

E. Potlukova¹, J. Jiskra¹, Z. Limanova¹, P. Kralikova², D. Smutek¹, H. Mareckova², M. Antosova¹, and M. Trendelenburg³

Abstract:

Autoantibodies against complement C1q (anti-C1q) have been well described in patients with systemic lupus erythematosus, where they correlate with the occurrence of severe lupus nephritis. However, data on anti-C1q in organ-specific autoimmune diseases are scarce. In order to determine the prevalence of anti-C1q in patients with autoimmune thyroid disorders (AITD) and a possible association with thyroid function, we measured prospectively anti-C1q in 23 patients with Graves' disease (GD) and 52 patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). Anti-C1q levels were correlated with parameters of thyroid function and autoantibodies against thyroperoxidase, thyroglobulin and thyroid stimulating hormone (TSH) receptor. Twenty-one patients with multi-nodular goitre and 72 normal blood donors served as controls. We found elevated concentrations of anti-C1q more frequently in patients with AITD than in controls:

seven of 23 (30%) patients with GD and 11 of 52 (21%) patients with HT, compared with one of 21 (5%) patients with multi-nodular goitre and six of 72 (8%) normal controls. Anti-C1q levels did not correlate with thyroid autoantibodies. However, in GD absolute levels of anti-C1q correlated negatively with TSH and positively with free thyroxine (FT4) and triiodothyronine (FT3). In contrast, in HT, anti-C1q correlated positively with TSH levels. No correlation between TSH and thyroid autoantibodies was found. In conclusion, we found an increased prevalence of anti-C1q in patients with AITD and their levels correlated with the thyroid function in both GD and HT. This correlation seems to be independent of thyroid autoantibodies. Therefore, anti-C1q might point to a pathogenic mechanism involved in the development of AITD that is independent of classical thyroid autoantibodies.

¹ 3rd Clinic of Medicine, General Teaching Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

² Institute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Laboratory of Clinical Allergology and Immunology, General Teaching Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

³ Internal Medicine B and Laboratory of Clinical Immunology, Department of Research, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Activated Rho/Rho kinase and modified calcium sensitivity in cryopreserved human saphenous veins

E. Müller-Schweinitzer^{1,2}, D. C. Reineke³, E. Glusa⁴, A. B. Ebeigbe⁵, M.T.R. Grapow^{1,2} and T.P. Carrel^{1,2,3}

Abstract:

Background: We have shown previously that cryopreservation of human internal mammary arteries activates protein kinase C and enhances intracellular $[Ca^{2+}]_i$. We now present evidence that in human saphenous veins (HSV) cryoinjury is associated with activation of the Rho/Rho kinase signaling pathways and enhanced $[Ca^{2+}]_i$.

Methods: HSV were investigated in vitro either unfrozen within 12 h after removal or after storage at $-196^{\circ}C$ in a cryomedium containing 1.8 M dimethyl sulfoxide and 0.1 M sucrose as cryoprotectant additives.

Results: Cryostorage diminished responses to receptor-mediated contractile agonists such as noradrenaline, 5-HT and endothelin-1 by up to 30% whereas responses to KCl were attenuated by about 50%. Concentration-response curves for $CaCl_2$ on unfrozen and cryopreserved HSV revealed similar inhibitory activities of both blocking 1,4-dihydropyridine derivatives nifedipine and the (-)-(R) enantiomer of SDZ 202-791 whereas the Ca^{2+} channel activating (+)-(S) enantiomer of SDZ 202-791 was 10 times less effective at enhancing contractions to $CaCl_2$ when tested after

cryostorage. These functional effects were reflected by changes in $[Ca^{2+}]_i$, as demonstrated by fluorescence of Fluo-3AM loaded veins. The diminished activity of (+)-(S) SDZ 202-791 in cryopreserved HSV was reversed partially when the potassium channel opener pinacidil (1 μ M) was present during the freezing/thawing process. Blockade of Rho kinase by HA-1077 proved to be significantly more effective at attenuating contractile responses to both endothelin-1 and KCl after cryostorage.

Conclusions: Data suggested that cryopreservation modified $[Ca^{2+}]_i$ of venous smooth muscle cells (1) through depolarization-induced changes in Ca^{2+} influx and (2) through activation of Rho kinase signaling pathways.

¹ Department of Cardiac Surgery, University Hospital, CH-4031 Basel, Switzerland

² Department of Biomedicine, University Hospital, CH-4031 Basel, Switzerland

³ Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital, CH-3010 Bern, Switzerland

⁴ Institute for Pharmacy, Friedrich Schiller-University Jena, D-07743 Jena, Germany

⁵ Department of Pharmacology & Toxicology, University of Benin, Benin, Nigeria

A rapid and accurate approach to identify single nucleotide polymorphisms of mitochondrial DNA using MALDI-TOF mass spectrometry

A. Xiu-Cheng Fan¹, H.S. Garritsen², S.E. Tarhouny³, M. Morris⁴, S. Hahn⁵, W. Holzgreve⁶, X.Y. Zhong⁷

Abstract:

BACKGROUND: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of mitochondrial DNA (mtDNA) are involved in physiological and pathological conditions. We developed a rapid, accurate, highly sensitive and high-throughput approach with low cost to identify mtDNA SNPs.

METHODS: Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) was used to detect 18 SNPs of mtDNA by uniplex and multiplex assays. The sensitivity and specificity of the MALDI-TOF MS were evaluated. The accuracy of the approach was validated by the comparison of using the robust sequencing analysis.

RESULTS: The detection limit achieved with the assays corresponded to the identification of five-genome equivalence of mtDNA per reaction after first round PCR amplification. The testing system enabled the discrimination of as little as 5% of mtDNA polymorphism in the predominating background of mtDNA not containing the SNP. No false positive

and false negative results were obtained using the uniplex and multiplex MALDI-TOF MS assays for the analysis of the 18 SNPs compared with those obtained by sequencing analysis.

CONCLUSIONS: Possible fields which could benefit from this powerful and sensitive tool include forensic medicine, tracing of matrilineage, transplantation immunology, transfusion medicine, the diagnosis of mtDNA mutation related disorders, and the research regarding aging, apoptosis and carcinogenesis based on physiologic and pathogenic alterations of mtDNA for the analysis of large-scale samples, multiple SNPs or rare mtDNA.

Department of Research, University of Basel, Basel, Switzerland

Protecting buildings against feral pigeons

D. Haag-Wackernagel and I. Geigenfeind

Abstract:

Feral pigeons (*Columba livia*, Gmelin 1789) cause different problems for building owners when using structures for daytime perching, sleeping, and breeding. Problems include fouling of building facades and pavements, transmission of allergens and pathogenic microorganisms, and infestations with ectoparasites emanating from breeding sites. Owners are primarily interested in keeping away unwanted pigeons from their property. Pest control companies offer different deterrent systems, of widely varying efficacy, for proofing buildings against feral pigeons. A better solution is avoiding attractive structures during building design or subsequent alterations of existing structures used by feral pigeons. With our study, we elaborate the relevant structural data to help to maintain

a building free of pigeons. We performed experiments with free ranging feral pigeons in a feral pigeon loft in the City of Basel, Switzerland. The maximum outlet width a pigeon is not able to pass through is 4 cm; the respective outlet height is 5 cm and a pigeon-safe square opening is not larger than 6 × 6 cm. The maximum ledge width a pigeon is not able to sit on is 4 cm. The pigeon-safe angle of inclination for smooth construction materials (tinplate, glass, plastics) is 25°, for medium rough materials (wood, plane concrete) 35°, and for rough materials (sandstone, rough concrete) at least 50°. Additionally, we studied the behavioral strategies used by feral pigeons to surmount our experimental constructional restrictions, ledge width, and ledge inclinations. Our data provide the essential data to prevent feral pigeons from using building structures.

Department of Biomedicine, Institute of Anatomy, University of Basel, Pestalozzistrasse 20, 4056 Basel, Switzerland

Augustiner-Brunnen

Augustinergasse 1 / Rheinsprung (nahe dem Naturhistorischen Museum)

1468 erscheint bereits ein «Augustinergassebrunnen» in den Akten. Dieser wurde 1530 mit einem Brunnstock samt Basilisk, der auf das Basel-Schild hinunterblickt, geschmückt. Er hieß «Alter Augustinerbrunnen» und wurde 1846 durch den heutigen «Augustinerbrunnen» ersetzt.

Das Original des Brunnstocks befindet sich im Historischen Museum. Der Brunnen verfügt über einen rechteckigen Trog. Die dunkelrote Säule, aus der ein Wasserspeier ragt, ist mit Engelsköpfen verziert.

Die Augustiner waren eine katholische Ordensgemeinschaft, die Ende des 13. Jahrhunderts in Basel lebte.



Dissertationen

Im Juli 2007 hat **Simon Ströbel** von der Forschungsgruppe Tissue Engineering (ICFS/Departement Biomedizin USB) seine Dissertation erfolgreich abgeschlossen. Der Titel seiner Doktorarbeit lautete: «Engineering of cartilage tissue constructs in a 3D bioreactor culture system under controlled oxygen tension».

Mit der Dissertationsprüfung am 29. November 2007 endete die Doktorandenzeit erfreulich für **Séverine Louvel** von der Forschungsgruppe Research in Translational Medicine (Institut für Mikrobiologie). Sie hat sich in ihrer Dissertation mit dem Thema: «Validation of replicative phenotyping to detect and assign HIV-1 resistance in clinical specimens» beschäftigt.

Seit dem 10. Juli 2008 darf sich auch **Chantal Schlatter-Häner** von der Forschungsgruppe Clinical Pharmacology (Departement Biomedizin USB) Frau Dr. nennen. Sie befasste sich in ihrer Dissertation mit dem Thema «Dose Adaptation of Drugs in Patients with Liver Disease».

Mit der Doktorprüfung am 1. Juli 2008 schloss **Steven Knecht** von der Forschungsgruppe Endocrinology (De-

partement Biomedizin USB) seine Dissertandenzeit ab. Das Thema seiner Doktorarbeit lautete: «Development of new tags for solid-phase peptide synthesis».

Am 17. Juli 2008 konnte **Jean-Philippe Bapst** von der Forschungsgruppe Endocrinology (Departement Biomedizin USB) seine Dissertation mit Erfolg beenden. Er hat sich in seiner Dissertation mit der Problemstellung: «Novel DOTA- α -melanocyte-stimulating hormone analogs for melanoma targeting: the impact of dimerization, carbohydrate and negative charges on the in vivo biodistribution» befasst.

Am 19. August 2008 hat sich **Andres Buser** von der Forschungsgruppe Neurobiology (Departement Biomedizin USB) erfolgreich den Fragen des Dissertationskomites gestellt. Er hat sich in seiner Doktorarbeit mit «The septin cytoskeleton is associated with distinct myelin structures of the central and peripheral nervous system» auseinandergesetzt.

Herzlichen Glückwunsch an alle!

Habilitationen

Venia legendi für Claude Jaquier

Dr. med. Dr. dent. Claude Jaquier von der Forschungsgruppe Tissue Engineering (ICFS/Departement Biomedizin USB) hat sich an der Medizinischen Fakultät habilitiert

und am 4. April 2008 seine Antrittsvorlesung gehalten. Er hat sich mit der Thematik «Die Regeneration knöcherner Defekte im Kiefer und Gesichtsbereich» beschäftigt.

Gastprofessuren

PD Dr. Xaio Yan Zhong von der Forschungsgruppe Prenatal Medicine and Gynecological Oncology (Departement Biomedizin USB) ist von den chinesischen Universitäten Xi'an Jiao Tong University, Sichuan University, Nanjing University und der Chinese Academy of Sciences jeweils zur Gastprofessorin ernannt worden.

Prof. Sinuhe Hahn von der Forschungsgruppe Prenatal Medicine and Gynecological Oncology (Departement Biomedizin USB) hat eine Guest Research Professorship der University of Singapore erhalten.

Preise

SGG- und SASL-Preis an Magdalena Sarasin-Filipowicz

Magdalena Sarasin-Filipowicz von der Forschungsgruppe Hepatology (Departement Biomedizin USB) hat am 28.8.2008 an der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), der Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) und der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (SGVC) den «Senior Hepatology Prize» der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) und der Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) erhalten. Der Preis ist mit 12 500 CHF dotiert und wurde ihr für ihre kürzlich im PNAS publizierte Arbeit «Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C» verliehen.

SGC-Preis an Christian Candrian

Der Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Chirurgie 2008 zur Förderung der Chirurgischen Forschung für wissenschaftliche Arbeiten in angewandter Grundla-

gen- oder klinischer Forschung ist an Christian Candrian von der Forschungsgruppe Tissue Engineering (ICFS/ Departement Biomedizin) für seine Arbeit «Engineered cartilage generated by nasal chondrocytes is responsive to physical forces resembling joint loading» (Candrian et al., Arthritis Rheum 2008; 58: 197–208) vergeben worden. Das Preisgeld beträgt 5000 CHF.

SFAS-Award an Jennifer Früh

Den SFAS (Foot & Ankle and Soccer)-Award 2008 für die beste wissenschaftliche Veröffentlichung erhielten Jennifer Früh, Christian Candrian, Elisa Bonacina, Dieter Wirz, Michael Heberer, Ivan Martin und Andrea Barbero für die Veröffentlichung «Intra-individual Comparison of Human Ankle and Knee Chondrocytes in vitro: Relevance for Talar Cartilage Repair». Der Preis ist mit 1000 CHF dotiert.

An alle herzliche Gratulation!

EURO 2008:



ESPAÑA
CAMPÉON

Von uns lag niemand richtig ...
andere freuten sich umso mehr ...

Nobody of us had the right result ...
the others were lucky all the more ...



**DEPARTEMENT
BIOMEDIZIN
USB**



Sandra Birrer
Molecular Nephrology



Albert Neutzner
Ocular Pharmol. & Physiol.



Virginie Galati-Fournier
Transpl. Immunology



Jürg Lerch
Metabolism



Adrian Meyer
Oncology Surgery



Karoliina Pelttari
Tissue Engineering



Celeste Scotti
Tissue Engineering



Jonas Sieber
Molecular Nephrology



Alfred Zippelius
Medical Oncology



Julia Alete
Synapse Formation

**INSTITUT
FÜR
PHYSIOLOGIE**

Ausserdem haben angefangen:

**DEPARTEMENT
BIOMEDIZIN USB**

Donato D'Alonzo, Gynecological Endocrinology
Marco Fischer, Metabolism
Franco Gambazzi, Oncology Surgery
Nathalie Schmid, Infectious Diseases
Yves Brand, Inner Ear Research

INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Sabrina Gatti, Synapse Formation

**INSTITUT FÜR
MEDIZINISCHE MIKRO-
BIOLOGIE**

Bartolomé Pérez, Technical Support
Sarah Wagner, Molecular Diagnostics

INSTITUT FÜR ANATOMIE

André Leumann,
Musculoskeletal research group

Interne Wechsel:

INSTITUT FÜR ANATOMIE

Jingmin Ji,
Developmental Neurobiology

Austritte:

**DEPARTEMENT
BIOMEDIZIN USB**

Sandrine Aepli, Infectious Diseases
Jean-Philippe Bapst, Endocrinology
Alessandra Braccini,
Tissue Engineering
Chiara Giovenzana,
Oncology Surgery
Anne Géraldine Guex,
Tissue Engineering
Heike Gutmann,
Clinical Pharmacology
Hatice Karaüzüm, Infection Biology
Kirsten Laule, Pneumology
Simon Ströbel, Tissue Engineering
Jinyu Xia, Perioperative Patient Safety
Caroline Möller-Dossenbach,
Administration
Stephanie Eckert,
Clinical Pharmacology

Barbara Lüscher,
Clinical Pharmacology
Regina Krattinger, Endocrinology
Claudia Bittel, Clinical Pharmacology
Nadine Vogt, Clinical Pharmacology
Anne-Sophie Benischke,
Clinical Pharmacology
Eva Seiler, Infection Biology
Vincent Mosimann,
Molecular Nephrology
Louis Hofstetter, Infection Biology

**INSTITUT FÜR BIOCHEMIE
UND GENETIK**

Patric Urfer, Molecular Genetics

**INSTITUT FÜR
MEDIZINISCHE MIKRO-
BIOLOGIE**
Anja Catregn, Administration

INSTITUT FÜR ANATOMIE

Heidi Schaller, Administration
Lukas Landmann, Cytomorphology
Susanne Drews,
Musculoskeletal research group
Eva Tiecke, Developmental Genetics

INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Amyaouch Bradaia,
Synaptic Plasticity
Lei Zhang, Synapse Formation

Congratulations

Das DBM gratuliert ganz herzlich!

Alfred Robert

Pádraig

Baumann-Cullen

Geboren am 30.7.2008



**Sherin Rahel
Limacher-Reber**

Geboren am 30.6.2008

*Herzlich
willkommen,
allerseits!*



**Nicolas
Manuel
Girard-Rossi**

Geboren am
27.6.2008



Matthieu Boulay-Miot

Geboren am 1.7.2008

The mystery is unraveled

The solution:

First of all, the 'consumption per head' per cow has to be calculated for one week. The variable 'w' is the additional growth of the grazing land during this week. The results are equalized:

$$10/(16 \times 12) + w/12 = 10/(8 \times 18) + w/18$$

The answer is: $w = 5/8$.

Then 'k' (number of cows needed) for 6 weeks on 10 hectares can be calculated with the following equation:

$$10/(6 \times k) + (5/8)k = 10/192 + (5/8)/12$$

The answer is: $k = 22$.

That means that you need 88 cows for 40 hectares.

Just one of the entries we received had the correct answer. Gerry Brunner has won the two cinema tickets. Congratulation from DBM Facts. We would also like to thank Pathé Küchlin AG for sponsoring the tickets.

PATHE!

Whoever else would like to win 2 cinema tickets must correctly solve our next puzzle. The editorial office look forward to your replies, which should be sent to dbmfacts@unibas.ch.

The closing date for submission is **14.11.2008**.

DBM Facts-Rätsel

Zwei Ehepaare, Inge und Viktor sowie Julie und Karl, leben in einem kleinen Dorf in Mathe-matanien, in dem nur ältere Eheleute ohne ihre Kinder wohnen. Ordnet man die Einwohnerliste dem Alter nach (absteigend, also der Älteste zuerst), so kann man dies auf drei Arten machen:

- Dem Alter der Ehemänner nach: Da steht das Ehepaar Karl und Julie an siebter Stelle, unmittelbar gefolgt von Viktor und Inge.
- Dem Alter der Ehefrauen nach: Jetzt steht das Ehepaar Karl und Julie an achter Stelle, unmittelbar hinter Viktor und Inge.
- Dem Gesamtafter beider Ehepartner nach: Jetzt stehen Karl und Julie insgesamt an erster Stelle und Viktor und Inge insgesamt an letzter Stelle.

Wie viele Ehepaare leben in diesem Dorf?



Illustration: Rok Humar

Enigma

Two couples, Viktor and Inge and Karl and Julie, live in a small village in Mathematania where only old couples without children live. If you wanted to compile a list of residents according to their age, starting with the eldest couple, you have three possibilities.

- According to the age of the husbands. You will find Karl and Julie in 7th position, directly followed by Viktor and Inge.
- According to the age of the wives. Now you will find Karl and Julie in 8th position, directly behind Viktor and Inge.
- According to the cumulative age of a couple. Now you will find Karl and Julie in 1st position and Viktor and Inge in last position.

How many couples live in the village?

Tipp: Überlege zuerst, was das Ergebnis von Reihung drei für die einzelnen Partner jedes anderen Einwohnerhepaars bedeutet.

Hint: First think about the result of point 3 and its meaning for the single partners of the other couple.

Wanderungen im Basler Jura

Ausgesucht von Verena Jägglin



Herbstzeit – Wanderzeit. Raus aus dem Nebelmeer in die strahlende Kraft der Sonne. Und das alles fast vor der Haustür. Auf den folgenden Seiten die schönsten Touren:

Hägendorf – Tüfelsschlucht – Belchen – Olten

Reine Gehzeit: 5.30 h

Beschreibung: Abenteuerliche Schluchtwanderung mit unzähligen kleinen Brücken. Stege mit Handläufen sind an Felswänden angebracht, wo sonst kein Durchgang wäre. Landschaftlich abwechslungsreich, mit glatt geschliffenen Strudellochern, Wasserfällen und Felsnischen.



- | | |
|----------------------------|---|
| Anreise: | Bahn nach Hägendorf SO (bei Olten) |
| Rückreise: | Bahn ab Olten |
| Wanderkarte: | Wanderkarte Schweiz: Blatt 4 Basel-Aarau 1:60 000 |
| Einkehrmöglichkeit: | Bergwirtschaft Allerheiligenberg (Montag-Mittwoch geschlossen),
Bergwirtschaft Rumpel (Montag geschlossen) |

Kurzvariante: Hägendorf – Tüfelsschlucht – Allerheiligenberg

Reine Gehzeit: 1.30 h

Rückreise mit Bus Allerheiligenberg Höhenklinik – Hägendorf – Olten

Route: Hägendorf (428 m üM) – Tüfelsschlucht – Allerheiligenberg – Gwidemhöchi – Belchen (1045 m üM) – Richtung Hauenstein – General Wille Haus – Homberglücke – Rumpelhöchi – Rumpel – Olten (396 m üM)

Mein Tipp: Beim Wegweiser Belchen den Abstecher zur Belchenflue (1098 m üM) machen (grandiose Rundsicht!), 10 Min Aufstieg.



Arlesheim – Gempenturm – Hochwald – Duggingen oder Grellingen

Reine Gehzeit: 6 h

Beschreibung: Tour für den kulturinteressierten Wanderer. Der Dom mitten im historischen Ortskern von Arlesheim und die Ermitage, einer der bedeutendsten historischen Landschaftsgärten der Schweiz, keine zehn Gehminuten entfernt, laden zur Besinnung und zum Verweilen. Auf dem Gempenturm kann man einen herrlichen Ausblick über das Laufental, das Dorneck und Basel mit seiner Agglomeration bis zum Schwarzwald geniessen.



- Anreise:** Tram 10 bis Arlesheim Dorf
Rückreise: von Grellingen und Duggingen mit Bahn S3 nach Basel
Wanderkarte: Wanderkarte Schweiz:
 Blatt 4 Basel-Aarau 1:60 000
Einkehrmöglichkeit: Restaurant Schönmatt (Montag/Dienstag geschlossen), Restaurant Gempenturm, Restaurant Herrenmatt

Kurzvariante: Arlesheim (294 müM) – Eremitage – Schönmatt – Stollen – Gempen
 Zurück mit dem Bus nach Dornach – Arlesheim
 Reine Gehzeit: 2 h



Lange Variante: Arlesheim (294 müM) – Burg Reichenstein – Schönmatt – Stollen – Schartenfluh – Gempenturm (768 müM) – Gempen – Hochwald – Uf dr Hollen – Herrenmatt – Falkenflue – Duggingen (etwas kürzer) oder – Grellingen (326 müM)
 Reine Gehzeit: 6 h

Mein Tipp: Rundsicht vom Gempenturm geniessen.
 Einkehren Gempen Dorf im Café, hausgemachte Kuchen und Sandwiches.

Reigoldswil – Rundwanderung Wasserfallen

Reine Gehzeit: 2.30h



Beschreibung: Reigoldswil ist bekannt als Ausgangspunkt für die Wasserfallen, dem höchsten Aussichtspunkt in Baselland. Oben findet man ein tolles Wandergebiet, sei es auf den Jurahöhenwegen zum Passwang, seien es die beiden Rundwanderwege oder die verschiedenen Abstiegsvarianten nach Reigoldswil.

Anreise: Bus 70 ab Aeschenplatz

Rückreise: Bus 70

Wanderkarte: Wanderkarte Schweiz:

Blatt 4 Basel-Aarau 1:60 000

Einkehrmöglichkeit: Restaurant Hintere Wasserfallen

(Montag geschlossen)

Bergwirtschaft Vogelberg

(Montag/Dienstag geschlossen)



Zusatzvariante: Abstieg zu Fuss auf dem Jägerweg – Bergstation Wasserfallen – Bürtenflue – Schelmenloch – Eiset – Chilchli – Talstation Wasserfallenbahn – Dorfplatz Reigoldswil
Reine Gehzeit 1.15 h

Route: Reigoldswil Dorfplatz (509 müM) – Talstation Gondelbahn – Bergstation Wasserfallen (920 müM) – Hintere Wasserfallen – Huerewägeli nach Bürten – Grauboden – Vogelberg – Wiesengrat Passwang (1165 müM) – Hintere Wasserfallen – Bergstation Wasserfallen



Mein Tipp: Sonntags vor der Wanderung Bauernfrühstück im Restaurant Hintere Wasserfallen.

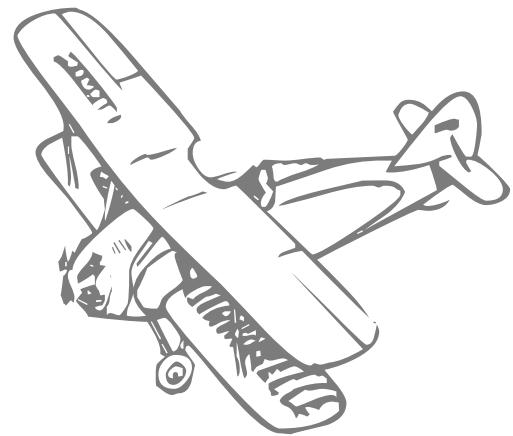
Von der Bergstation Gondelbahn mit dem Trottinett nach Reigoldswil (Trottinett und Helm kann bei der Bergstation gemietet werden).



FASZINATION FLIEGEN

«Cleared for line-up and take-off» tönt die Freigabe im Kopfhörer. Wenige 100 Meter später ist der Boden verlassen und es geht dem Himmel entgegen. Grenzenlos ist die viel besungene Freiheit allerdings nicht: Für den Sichtflieger stellt jede Wolke ein unpassierbares Hindernis dar und der Instrumentenflieger muss die Anweisungen der Flugsicherung minutiös befolgen. Und dennoch, Fliegen fasziniert!



*Anflug auf den Flughafen Salzburg*

*Seite 40: Anflug auf Basel,
mit Blick auf Bad Säckingen*

Technik und Natur

Bewährte Triebwerke bringen das Flugzeug in die Luft, die Redundanz konventioneller Funknavigation und moderner GPS-Einrichtungen sichern die Orientierung und der Autopilot steuert Höhen und Kurse nach Programm. Schöne Tage bieten unvergessliche Eindrücke von Bergen und Seen, von Himmel und Wolken sowie von Sonnenauf- und Sonnenuntergängen. Aber schnell erfliegt man auch die Grenzen der Technik: Eine Wetterfront, ein Gewitter oder ein Schneesturm lassen auch solide Reiseflugzeuge zum Spielball der Natur werden. Auf- und Abwinde können die Motorenkraft ganz deutlich übersteigen, Tragflächen und Propeller können nur unter Einsatz aller technischer und navigatorischer Mittel eisfrei gehalten werden, und wenn Turbulenzen das Flugzeug schütteln, dann sind die

fliegerischen Fähigkeiten gefordert. Man erfliegt dann die Erfahrung, dass die Gewalten der Natur nur durch Anpassung überlebt werden können.

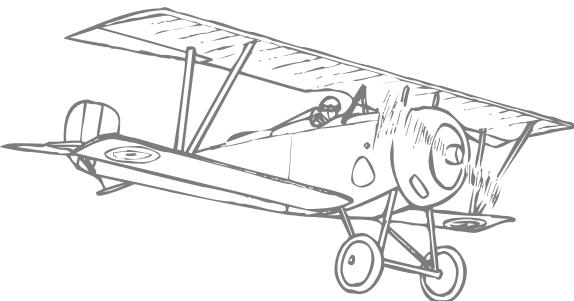
Spannung und Entspannung

Technik und Natur können jederzeit überraschende Herausforderungen bieten, auch wenn die Vorbereitungen auf Wetter und Flugzeug standardisiert sind. Veränderungen von Wind und Sicht sind kurzfristig und nicht genau vorhersehbar. Einfache Flüge gibt es deshalb nicht, und die Anspannung ist immer spürbar, besonders bei Start und Landung. In diesen Phasen erfordern gleichzeitige Navigation, Triebwerkssteuerung und Kommunikation hohe Konzentration. Die Beschäftigung mit dem Fliegen lässt dann keinen Raum für anderen Gedanken: Der Alltag wird von einer faszinierend andersar-

tigen Anspannung verdrängt, die sicherlich auch Taucher, Segler und Athleten kennen. Nach der Landung verbindet sich eine wunderschöne Entspannung mit den Erinnerungen und dem Gefühl einer Leistung. Der Wunsch nach Wiederholung ist deshalb immer da: Fliegen macht schon auch abhängig.

Transport und Freizeit

Aber der Reiseflug ist auch nützlich: Fünf Chirurgen, die ein neues Operationsverfahren in Salzburg kennen lernen wollen (Abbildungen), können kaum schneller und günstiger als mit dem Individualflug transportiert werden. Dass man dabei die Flugzeiten frei wählen kann, ist ein Vorteil. Dass man Warteschlangen an Schaltern und Security vermeidet, ist komfortabel. Bei vielen Reisezielen, die durch die Konzentration des Linienverkehrs nicht mehr



Das Chirurgenteam:
*Daniel Oertli (erster von links),
 Oleg Heizmann (zweiter von links),
 Roger Schmid (zweiter von rechts),
 Michael Heberer (erster von rechts).*



direkt erreichbar sind, gibt es objektive Vorteile des Individualflugs. Aber natürlich: Die Faszination Fliegen bleibt das wichtigste Argument für den Motorflug. Wenn man dabei aber Transport und Freizeit verbinden kann, dann ist das eine besonders schöne Kombination.

Fliegerei und Medizin

Dass die Medizin von der Fliegerei lernen kann, ist bei uns in Basel bestens bekannt: Das Critical Incidence Reporting System (CIRS), das die Basler Anästhesie unter der Leitung von Prof. Daniel Scheidegger in die Medizin eingeführt hat, stammt aus der Luftfahrt und wurde gemeinsam mit der damaligen Swissair entwickelt. Insbesondere Beinahezweichenfälle, die sonst eher verdeckt als bekannt würden, werden an-



nym rapportiert und für Verbesserungen genutzt. Aber wir können noch mehr von der Luftfahrt lernen, die alle Kommunikationssysteme auf Feed-back abgestellt hat: Die Freigabe „Cleared for line-up and take-off“ muss vom Piloten wörtlich zurückbestätigt werden. Wie wäre es, wenn wir in der Medizin Informationen an Patientinnen und Patienten erst dann akzeptieren würden, wenn diese einwandfrei zurückbestätigt würden?

Flughafen und Flugschule Basel

Basel ist für die Fliegerei ein besonderer Ort: Nicht nur der trinationale Flughafen auf französischem Terrain ist eine Besonderheit. Auch die Nähe dieses perfekt ausgestatteten Verkehrsflughafens zur Stadt ist einzigartig. Ebenso die Infra-

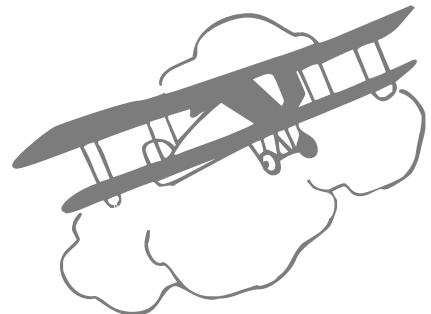


Blick auf den Bodensee bei Radolfzell

struktur mit einer hervorragenden Flugschule, die schon Generationen von Piloten auf allen Niveaus ausgebildet hat. Auch viele Mitarbeiter unseres Universitätsspitals haben dort ihre fliegerische Ausbildung er-

halten. In dieser Stadt macht fliegen und fliegen lernen besondere Freude. Die Faszination Fliegen hat hier eine einzigartige Basis.

Michael Heberer



Pumpkin season

Autumn: the days get shorter, the heat disappears and, on menus, the summer's fruits make way for this season's vegetables. Now it's time for the pumpkin. Visible everywhere, in fields and markets, the pumpkin displays its great variety of shapes and colours. It comes in orange, yellow or even light blue, and the pumpkin is perfect in an equally wide range of dishes. You can use it with nearly all spices,

herbs, fruits and many other ingredients to create a delicious dinner. Here are a few ideas to help you prepare a pumpkin meal, but we'd be happy to hear your recipe suggestions too. How do you prepare pumpkin in your country?

Brigitte Schneider



Mexican Pumpkin

1 pumpkin of approx. 1.5 kg

400 g minced meat (beef)

3 onions

1 tin tomatoes or 2-3 fresh tomatoes

1 tin corn

2 green peppers

1 hot chili

100 g boiled rice

½ bundle of cilantro/coriander

½ teaspoon cinnamon

1 teaspoon chopped oregano

100 ml vegetable broth

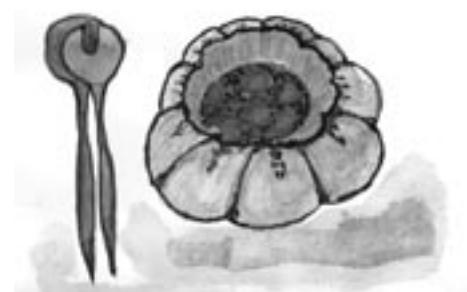
100 g clotted cream

100 g goat's cheese

2-3 tablespoons hot chili sauce

Cut a lid from the top of the pumpkin and carefully remove the seeds from inside. Scrape off some of the pumpkin pulp, but leave enough to keep the pumpkin stable.

The meat and the finely sliced onions are fried in a little bit of olive oil until it becomes brownish, then add the vegetable broth and cook gently for 10 min. Cut green pepper and chili in thin slices, tomatoes in pieces and add to the meat. Chop the cilantro leaves, crumble the cheese and cut the removed pumpkin into little squares and add together with the corn, the clotted cream and the chili sauce. Fill the pumpkin with this mixture, place it into a casserole dish and cover with a sheet of aluminium foil. Bake in the oven for 50–60 min at 200°C. In the last 10 min replace the foil with the pumpkin-lid.



Pumpkin-Plum-Salad

Grate the pumpkin, apples and pear roughly, cut the plums into fine slices, chop the parsley and peppermint and mix all together. For the dressing, mix all the ingredients smoothly and add to the fruits. "Incubate at room temperature" for about 30 min before serving.

 500 g pumpkin pulp

 2 apples, not too sweet

 1 pear

 300 g plums

 1 bunch of parsley

 1 bunch of peppermint

Dressing:

 100 g yoghurt

 ½ teaspoon mustard

 1 tablespoon lemon juice

 2 tablespoons olive oil

 sugar, salt, pepper, ginger

Pumpkin-Gratin with Hot Plums

 1 kg pumpkin pulp

 200 g sugar

 a bit of salt

 a pinch of grinded cloves

 a pinch of cardamom

 1 tablespoon chipped peppermint leaves

 100 g semolina

 200 g roasted walnut pieces

 50 ml orange juice or white wine

 50 g butter

 500 g plums

 100 ml orange juice or red wine

 ½ teaspoon chili-flakes

 freshly grinded black pepper

Grate pumpkin pulp and mash together with orange juice or wine. Add sugar, spices and semolina, mix and fill into a buttered casserole dish. Sprinkle walnuts on top and add the butter in little flakes. Bake in the oven for 45–60 min at 200 °C.

In the meantime cut plums in slices, cook together with orange juice or wine, chili and pepper and serve with the gratin.

Pumpkin and Coconut Soup

Cut parsley and 1 lemongrass stick into fine slices and boil together with the onions, salt and saffron in approx. 1 l water for about 30 min. In the meantime, cut the pumpkin pulp and the potatoes into fine squares. Cut the lemongrass and the leek into fine rings and fry in a bit of oil or butter. Add the pumpkin and the potatoes and stir. Fill up the pan with the vegetable broth prepared before and the coconut cream and cook for about 30 min on a low heat. Flavour with lemon juice, salt and pepper and mash very finely.

Leave to cool and serve with fresh parsley and croutons.

 1 liter water

 1 bundle parsley

 2 of lemongrass sticks

 3 chopped onions

 salt, saffron

 1 kg pumpkin pulp

 2 peeled potatoes

 2 pieces of leek

 juice from 1 lemon

 salt, pepper

 1 tin coconut cream

Von Feuerschluckern, Trommlern und balinesischen Tänzerinnen

Impressionen vom Spitalfest am 22. August 2008

Auch viele Mitarbeitende des Departements Biomedizin waren dabei und genossen die tolle Atmosphäre ...



Fotos: Marc Weiler, Photography
Fotocredit www.marcweiler.ch







Werner Krenger: Pädiatrische Immunologie

Wie beginnt eine Laufbahn als Wissenschaftler?

Liebe Kollegen, heute bin ich Privatdozent in Molekularer Medizin, aber eigentlich hat während meiner frühen Jugendzeit wenig auf eine wissenschaftliche Laufbahn hingewiesen. Ich bin in einer Oberbaselbieter Gemeinde als Sohn einer Landwirtfamilie aufgewachsen und habe tatsächlich einige meiner Jugendjahre auch jetzt noch «in der Nase». Während die anderen Schulkollegen sich in der Badi oder sonstwo vergnügten, misteten mein Bruder und ich wohlweise den Kuhstall aus, fütterten die Schweine oder pflegten das Federvieh, von den Pferden, Kaninchen, Katzen und Hunden ganz zu schweigen. Heute bin ich meinen Eltern dankbar, eine solche unbeschwerete, bewegungsreiche und naturverbundene Jugendzeit habe verbringen zu dürfen. Was sich heute in meinem persönlichen Rückblick nach Bauernhofromantik anfühlt war tatsächlich eine manchmal nicht

angenehm riechende Knochenarbeit. Zu jener Zeit, jung und rastlos wie ich war und – zumindest in meinen eigenen Augen – zur Landarbeit gänzlich untauglich geraten, suchte ich Wege, dem Bauernalltag auszuweichen. Da für mich die Schule keine Mühe sondern eher Lust war, kam eigentlich nur der gymnasiale Weg in Frage (dies obwohl mich meine Eltern schon für die Landwirtschaftsschule vorgemerkt hatten).

Ich konnte während der Gymnasialzeit – wie vielleicht doch zu erwarten war – nicht völlig aus meiner Haut schlüpfen und so wurde Biologie mein Lieblingsfach. Als wenn es noch einen weiteren Anstoß gebraucht hätte, legte mir mein Biologielehrer ans Herz, dieses Fach doch an der Uni zu studieren. Nichts sonderlich Weltbewegendes heute, war dies damals tatsächlich keine leichte Entscheidung, da nun niemand den elterlichen Hof weiterführen würde (mein älterer Bruder hatte sich bereits früher entschie-

den, ein Elektroingenieurstudium zu absolvieren). Im Jahr 1977 habe ich dann das Biologiestudium im ehrwürdigen Zoologischen Institut am Rheinsprung und am mit Entschiedenheit noch ehrwürdigeren Botanischen Institut an der Schönbeinstrasse begonnen. Nach dem Diplom 1982 (ja, so hiess das früher noch; heute wär's ein Master) begann ich im Jahr 1983 meine Dissertation bei Prof. C.G. Honegger im 3. Stock des ZLF an der Hebelstrasse. Mein Fach- und Interessengebiet war in der Neurobiologie anzusiedeln und in jener Zeit konnte ich viele wertvolle Kontakte mit Freunden und Kollegen knüpfen, welche auch heute noch wichtig für mich sind. In meiner Dissertation fasste ich 1988 meine Forschungsergebnisse über die Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) zusammen und feierte meinen Abschluss natürlich ausgiebig.



Blick vom Elternhaus auf die Sissacherflueh

Gruppe C.G. Honegger
im Jahr 1988





Harvard Medical School im Jahr 1989

Wanderjahre

Nach Abschluss meiner Doktorarbeit wollte ich als nächstes den neurobiologischen Aspekt der EAE um die immunologische Fazette erweitern. Dieses Ansinnen wurde nach gebührender Investition meinerseits durch die Harvard Medical School in Boston honoriert und so reiste ich am 1. März 1989 – es fühlt sich an wie gestern – mit Sack und Pack in einer real nicht mehr existierenden Swissair Maschine in die USA und habe quasi ein neues Leben begonnen. Ursprünglich gefördert für ein Jahr vom SNF erwarb ich am Brigham & Women's Hospital im Center for Neurologic Diseases bei Prof. Howard L. Weiner das immunologische Rüstzeug, die Mechanismen der EAE studieren zu können. Die Arbeit interessant, die Ergebnisse gut, die Freunde mehr und mehr, die Lebensweise der liberalen Ostküstenamerikaner emulierend, wurde aus dem einem Jahr deren zwei, dann drei, dann vier. Da ich mich bestens eingelebt hatte, weder abhängig noch mit Familie versehen, entschied ich mich im Jahr 1993, nochmals eine neue Herausforderung in Form einer zweiten Postdoc/Instructor Stelle zu suchen. Am Dana Farber Cancer Institute in Boston begann ich unter Leitung von Prof. James L. Ferrara auf demjenigen Thema zu forschen, auf dem ich auch heute noch tätig bin, die Graft-vs.-

Host Disease (GVHD). Diese Erkrankung ist eine unangenehme Beikost einer Hämatopoietischen Stammzelltransplantation, welche heutzutage sehr oft zur Therapie von Leukämien eingesetzt wird. Das Thema faszinierte mich von Anfang an und so verlängerte sich meine Instruktortätigkeit an der Harvard University um interessante, lehrintensive und sozial äußerst verträgliche weitere vier Jahre.

Der Kreis schliesst sich

Nun, man bleibt nicht das ganze Leben Postdoc/Instruktur und so stellte sich mir die Frage nach dem «Wie weiter?». Aus einer Zufallsbegegnung am Dana Farber ist nun eine mehr als 10-jährige Arbeitsbeziehung geworden. Georg A. Holländer – seines Zeichens zu jener Zeit ebenfalls Postoc in den USA – war eine Stelle am (damaligen) Kantonsspital Basel offeriert worden. Er ein Spezialist in Thymusbiologie, ich in der Stammzelltransplantation – zusammen gebaren wir nach unzähligen Diskussionen, Bieren, Fondues bei und mit Freunden die Idee, in der Schweiz ein gemeinsames Projekt auf die Beine zu stellen. Tatsächlich wurde unser SNF-Antrag gutgeheissen und so reiste ich – ziemlich schweren Herzens und viele Freunde zurücklassend – nach Basel zurück, um Anfang Januar 1997 meine neue Arbeit zu beginnen. Der Untertitel dieses Abschnittes besagt es: Ich kam nach acht Jahren in der Ferne nach Basel zurück, jedoch nicht an irgendeinen Ort, sondern in genau dasjenige Labor, in dem ich exakt 15 Jahre zuvor meine Diplomarbeit begonnen hatte. Ungewöhnlich, wie sich der Kreis geschlossen hatte, und ich wieder viele

der früheren Freunde und Kollegen antreffen durfte.

Heute

Von 1997–2004 forcierte ich am ZLF in unterschiedlichen Funktionen, mal Projektleiter, dann Oberassistent, dann Kollaborator, mal wieder Projektleiter, dann als Angestellter des UKBB und als Mitglied der Forschungsgruppe «Pädiatrische Immunologie» die Identifikation der immunologischen Grundlagen der Stammzelltransplantation. Im September 2004 erfolgte dann der Umzug (ungewollt, muss ich sagen) von der Hebelstrasse an die Mattenstrasse in das umgebauten Zentrum für Biomedizin. Meine Forschungshauptrichtung konzentriert sich nach wie vor auf die Rolle des Thymus in der T-Zell-Bildung nach Transplantation/GVHD (siehe Exhibit A, welches eine typisch abnorme Organisation von Thymusgewebe zeigt). Im Jahr 2006 erhielt ich die Venia docendi der Universität Basel, welches mir erlaubte, meine Vorlesungstätigkeit in Molekularer Medizin und meine Ausbildungstätigkeit für Masterstudenten des Biologielehrganges zu intensivieren. Neben meiner beruflichen Tätigkeit existiert noch ein reiches Privatleben, weil oh, da seh' ich die DBM Facts Redaktoren verzweifelt winken. Mein Platz ist aufgebraucht, hätte mich kürzer fassen sollen. Nun, zu spät. Wen's interessiert, kann gerne mit mir reden, für heut' reicht's aber. Herzliche Grüsse und ich sehe Euch sicher demnächst im ZLF, an der Mattenstrasse oder im Pharmazentrum,oder auf dem Tennisplatz, der Skipiste, vielleicht auch dem Wanderweg oder ...

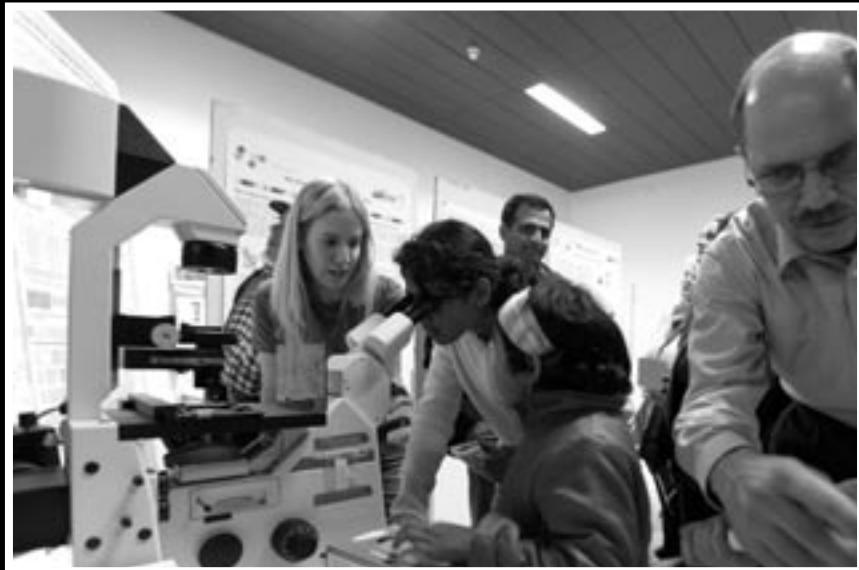
Euer Werner Krenger

Uninacht 2008



Biozentrum und Pharmazentrum mit der Chemie und Physik zu einem grossen Campus zu verschmelzen, war eine der vielen Ideen, der Uninacht 2008 ein besonderes Gesicht zu geben. Die Pestalozzistrasse, die den Campus Naturwissenschaften in zwei Teile trennt, blieb für 24 Stunden gesperrt und stattdessen stand dort ein riesiges Zelt für mehrere hundert Personen und eine grosse Musikbühne. Das Zelt füllte sich ab 18 Uhr rasch bis auf den letzten Platz. Noch mehr Leute suchten Einlass zur legendären Sprengvorlesung im Chemiehörsaal, wo Doktorierende am Experimentiertisch alle Trickkisten der anorganischen Chemie öffneten und dem staunenden Publikum ein visuelles und akustisches Feuerwerk boten, derweil unten in der Halle Kinder verschiedenste Versuche durchführen und ein Juniordiplom in Chemie erwerben konnten.

Die Uninacht 2008 lockte Tausende an die rund 25 verschiedenen Besuchs- und Festorte zwischen Münsterplatz und Schälenmätteli. Die sieben Fakultäten der Universität Basel und ihre zentralen Einrichtungen und Museen bereiteten zum ersten Mal zusammen mit Alumni und Skuba ein Programm mit über 300 Veranstaltungen vor, speziell auch solche für Kinder und Jugendliche, um einen Querschnitt durch alle Fachgebiete der 20 Departemente und rund 110 Institute und Seminare der Universität Basel zu präsentieren.



So konnte man im Bernoullianum Altes aus Ägypten und Neues zum heutigen Klima hören, in der Pathologie Krankheitsursachen nachspüren, in der Universitäts-Bibliothek Krimis tauschen, in der Skulpturenhalle in die Antike zurückreisen und bei den Psychologen unterhaltsame Workshops, Tests und Filme erleben. Viele lenkten ihren Weg zu den Theologen, Philosophen, Sprach-, Geschichts- und Musikwissenschaftlern, Ethnologen, Soziologen, Mikrobiologen und Botanikern und lernten dabei Tango tanzen oder erfuhren, warum es auf der Welt so viele Sprachen gibt. Andere Besucher wohnten in der Peterskirche einem Orgelkonzert bei oder im Sprachenzentrum einem Crashkurs in Finnisch oder Schwedisch, oder sie liessen sich in der Alten Universität durch Bilder und Mathematik verzaubern. Das Kollegienhaus, dessen Hörsäle oft überfüllt waren, bot eine breite Palette von Themen zu Sport, Medizin, Geschichte, Recht, Wirtschaft und Informatik. Im

Garten lud ein grosses Festzelt mit zehn Küchen aus Europa bzw. dem Orient, Asien, Südamerika und Afrika und im ganzen Haus verteilte Bars, Stuben, Lounges und Theken zum gemütlichen Beisammensein ein.

Ab 22 Uhr wurde das Publikum im Kollegienhaus immer jünger: Ein vielseitiges Programm zum Zuhören, Anschauen und Mittanzen verwandelte das ehrwürdige Gebäude für eine Nacht in einen Tempel musikalischer Feuerwerke. Zu hören waren träumerische Loungemusik, lateinamerikanische Rhythmen, stampfen-

den Technobeats mit Chartbreakern wie Myron und internationalen Headlinern wie Tocotronic. Die Party-Stunden waren im Flug vorbei und um 5 Uhr früh am Samstagmorgen machten sich die letzten Besucher über den Petersplatz auf den Heimweg. Ein einmaliges Fest ging zu Ende; es wird jedoch in zwei Jahren zum 550-Jahre-Jubiläum der Universität wieder auferstehen.

Alex N. Eberle
Präsident des OK Uninacht
Photos: Dieter Naehler





Z Basel isch Mäss!

25. Oktober bis 9. November

RNA profiling of MS brain tissues

The introduction of RNA profiling using microarray technology has recently helped to elucidate gene expression changes in diseased tissue samples from postmortem human brains. This is especially the case in the field of multiple sclerosis research, where microarray-based RNA profiling has been applied in the hope of identifying disease-specific alterations. The lack of good biomarkers for diagnostic and prognostic purposes, the need for new drug targets and for a better understanding of the pathophysiology makes this technique a valuable tool.

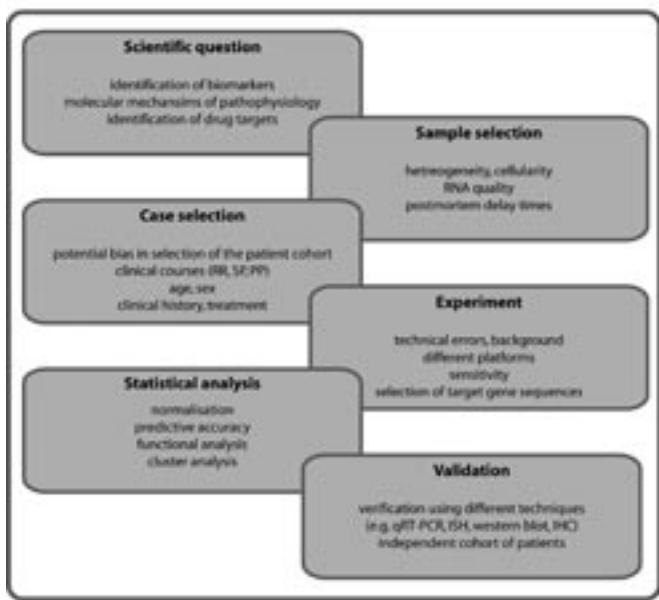
Microarrays

There are several different platforms available for RNA profiling. They differ in the number of gene sequences covered by the array, in the length of the cDNA probes, and the way the source RNA is processed for probe labeling. The most commonly used microarrays use short oligonucleotide sequences (25- to 60-mers), which are covalently bound to a small glass surface (e.g. Affymetrix, Illumina). Nowadays, these arrays cover the whole genome sequence of the species to be analyzed. From a selected biological sample total or poly A⁺ RNA is extracted, converted into cDNA, and finally fluorescently labelled cRNA is generated. Another type of array uses radioactive-labeled cDNA as a highly sensitive probe for detecting expressed gene sequences (e.g. Clontech Atlas arrays). The combination of long cDNA fragments (300–500 bp) attached to a nylon membrane and the use of radioactivity for labeling cDNA probes makes this type of microarray very specific and sensitive. A disadvantage of this system is the lower number of gene sequences (500–5000) covered by one array. After hybridization of the labeled cDNA probe, the hybridization signal of each sequence spot is determined either by laser scanning of the fluorescent signal or by autoradiography of the radioactive signal (Phosphor Imager). With 1µg of total RNA (or as little as 10 ng RNA) the gene expression of the whole genome can be analyzed at the same time.

Microarrays in MS

The first study applying microarray technology on MS brain tissue was published in 1999 by Whitney and colleagues. Since then, several studies using microarrays have been performed to identify differential gene expression in a variety of tissues of MS patients, as well as in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of MS.

The studies differ, but also partially overlap, concerning experimental setup and the results obtained. The heterogeneity of the experimental setups makes it difficult to compare these studies retrospectively. Several points have to be considered when a microarray study is planned (Fig. 1). At the beginning of each gene-expression study the scientific question determines the experimental setup. In MS research a wide range of scientific questions have been addressed using microarray experiments. Several studies aimed to identify biomarkers for diagnostic purposes, whereas other studies were designed to identify the molecular mechanisms of MS pathophysiology or to discover new drug targets. An important issue in using microarray technology in MS research is tissue selection and sampling. This includes different populations of peripheral blood cells (peripheral blood mononuclear cells and CD3+ cells), different types of lesioned white matter (e.g. acute, active and silent lesions) and nonlesioned normal-appearing white

**Figure 1:**

The main issues to be considered when performing RNA profiling of MS brains using microarray analysis. The first step consists of defining the scientific question that should be answered by the output data. The working hypothesis will help to design a study, and to select the patient cohort and the type of tissue samples. The next step includes the actual microarray experiment by which the gene expression data are obtained. After statistical analysis and generation of an expression profile the data should be verified by alternative methods and, optimally, validated using an independent cohort of patients.

matter. These studies differ in the number of MS cases and type of MS disease course (relapsing remitting, primary progressive or secondary progressive). Different expression array platforms are available and have been recently reviewed.

Another major step is the analysis of the hybridization signals and there are a large variety of software tools available for statistical analysis to identify the differentially expressed genes. The choice of the normalization parameters largely depends on the system used. For example, 'global normalization' is often applied to microarrays covering thousands of sequences, whereas hybridization signals from microarrays, which cover a chosen selection of sequences, will instead be normalized with one or a set of house-keeping gene sequences. Still, the final interpretation of the obtained results remains one of the most challenging steps in analyzing data from gene chips. Currently, the need to develop new tools to convert the enormous amount of generated microarray

data into biological significant interpretations is a topic of much interest. The identified differentially expressed genes have to be verified using other techniques, such as quantitative RT-PCR, in situ hybridization, Western blot analysis and/or immunohistochemistry. Validation using an independent cohort of patients would be optimal.

The diversity in experimental design used in the past partially reflects the different approaches addressing distinct scientific questions. Among all these issues, sample and case selection is one of the major criteria for successful analyzing gene expression alterations in MS brain tissues, and we therefore now discuss them in more detail.

Sample and case selection

In neurological diseases affecting the central nervous system, such as MS, the availability of affected tissue is limited. The studies are mostly limited to those tissues obtained during postmortem examinations because brain biopsies for analytical purposes are only rarely taken. Therefore, analysing autopsies is mostly a snapshot of gene expression at late stages of the disease course. RNA degrades relatively quickly after death, and thus only samples obtained a short time after death contain high-quality RNA that can be used for expression profiling. Although, full-length total RNA can be isolated up to 20 hours after death, a short postmortem time does not always guarantee intact RNA, since other mechanisms, which are not controllable, lead to RNA degradation after death. Nevertheless, postmortem tissue is a useful source for gene expression studies to analyze pathomechanisms, and to identify possible drug targets. The selection of the tissue sample is an especially important issue in the experimental setup of MS studies. To ensure that the identified changes in gene expression are due to the parameter to be analyzed (e.g. diseased vs. control) it is important to avoid false results due to a bias in case and tissue selection. Potential sources of bias in case selection are sex, age, treatment, disease course, additional confounding diseases and the length of time after death that tissue was collected.

In MS research there is a variety of sources of biological samples when analyzing gene expression in the brain. Most of the studies used brains samples from MS and healthy control patients obtained at postmor-

tem (Fig. 2A), but also brain and spinal cord tissues of EAE animals have been used (Fig. 2B). To maintain comparability between MS cases and controls, the selected brain areas (e.g. subcortical white matter, periventricular white matter) used for the analysis should be analogous. The sample heterogeneity can be reduced by isolating tissue from defined brain regions to avoid false results due to regional differences. Another important issue in

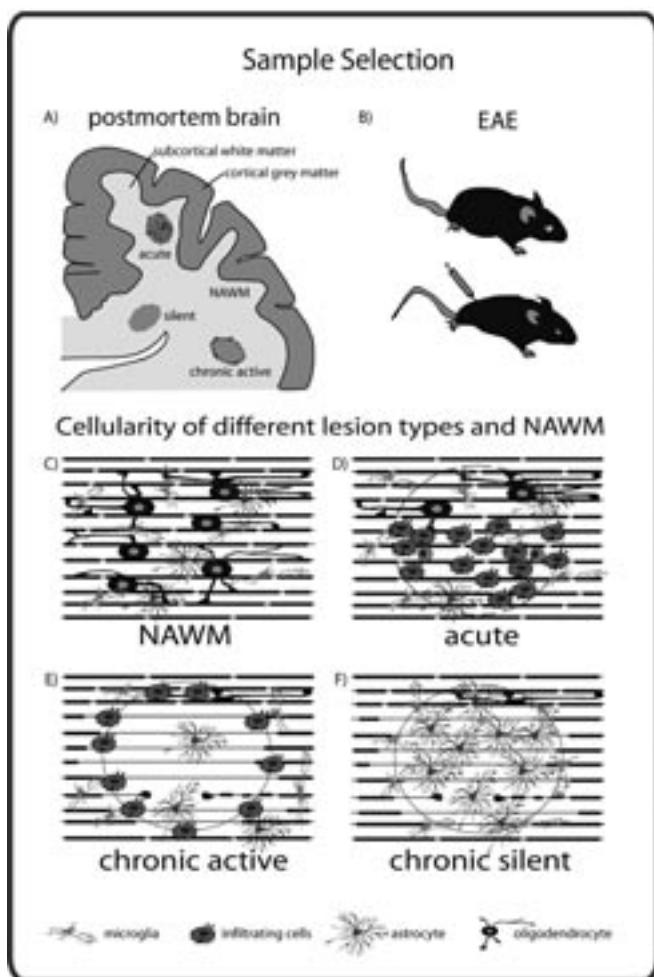


Figure 2:
The various types of brain tissues analyzed in MS research. Different types of brain tissue have been used for microarray studies in the field of MS research (A). Additionally, an animal model for MS, EAE, has been used to isolate tissue from the central nervous system for microarray experiments (B). An important issue in identifying differentially expressed genes is the cellular composition of the tissue to be compared. White matter is mainly populated by myelinating oligodendrocytes, astrocytes and microglia (C). In lesions the cellular composition is even more complex due to infiltrating immune cells, such as T-cells, B-cells and peripheral macrophages (D–F). Therefore, tissues with different cellular compositions (e.g. lesioned MS tissue vs. tissue from control cases) must be interpreted with this special focus and awareness.

identifying differentially expressed genes is the cellular composition of the tissue to be compared (Fig. 2C–F). To identify genes which are up- or downregulated by a specific cell type, a monotypic cell population as source for a microarray experiment would be optimal. For most heterogeneous tissues, like the central nervous system, this is not the case. White matter is mainly populated by myelinating oligodendrocytes, astrocytes and microglia (Fig. 2C). Additionally, interstitial subcortical neurons, endothelial cells forming blood vessel walls, and even axonal transported transcripts can be sources of RNA. Therefore, the obtained expression profile of white matter tissue is a mixture of all these cell types. When using lesioned tissue as a source for RNA, the cellular composition is even more complex due to infiltrating immune cells like T-cells, B-cells and peripheral macrophages (Fig. 2D–F). Therefore, the comparison of tissue with different cellular composition (e.g. lesioned MS tissue vs. tissue from control cases) must be interpreted with this special focus and awareness. Certainly, it is nearly impossible to fulfil all these criteria, but nevertheless they have to be considered when analyzing and interpreting the results.

Conclusion

The use of cDNA microarrays in RNA expression profiling studies provided new insights in the pathomechanism of MS. Several microarray studies in MS research revealed promising results which may lead to the identification of new therapeutic targets and might help to design more specific treatments.

Jochen Kinter, Thomas Zeis and

Nicole Schaeren-Wiemers

Neurobiology, Department of Biomedicine USB

Full article:

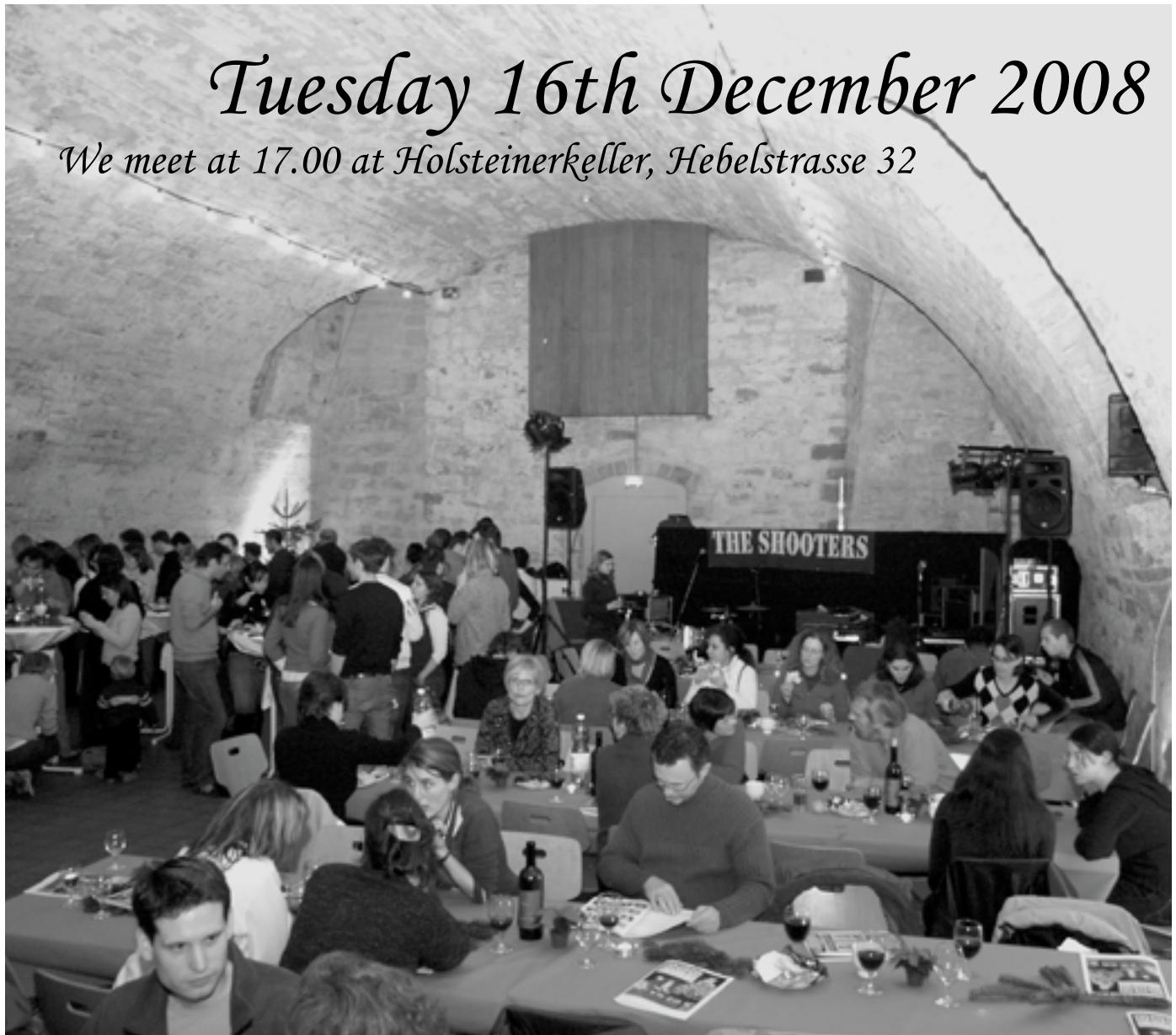
RNA profiling of MS brain tissues.

Int MS J (2008), 15, 51–58

DBM Christmas Party

Tuesday 16th December 2008

We meet at 17.00 at Holsteinerkeller, Hebelstrasse 32



The attractions:

Dance to the music of our live band • Eat what you like
from the buffet • Meet people from the whole department •
Enjoy the atmosphere of an old vault.