

---

# BERNHARD NOCHT INSTITUTE FOR TROPICAL MEDICINE

## BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT  
FÜR TROPENMEDIZIN

### Scientific Report 2002 / 2003 Tätigkeitsbericht 2002 / 2003



Member of the Leibniz Association  
Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft

---

**Table of Contents/Inhaltsverzeichnis**

Beiträge in deutscher Sprache sind in Blau gesetzt

	Page/Seite
<b>General Information / Allgemeines</b> .....	4
Management / Leitung .....	4
Research Funding / Haushaltsmittel Bereich Forschung .....	5
Third Party Funding / Drittmittel .....	5
Board of Directors / Kuratorium .....	6
Scientific Advisory Board / Wissenschaftlicher Beirat .....	6
<b>Introduction</b> .....	7
<b>Vorwort</b> .....	13
<b>Parasitology Section / Sektion Parasitologie</b> .....	19
Chairman's Summary .....	20
<b>Zusammenfassung des Sprechers</b> .....	21
Staff Parasitology Section / Arbeitsgruppen und Mitarbeiter der Sektion .....	22
<b>Selected Scientific Projects / Ausgewählte wissenschaftliche Projekte:</b>	
Studies on the Epidemiology and Treatment of Amoebiasis in Hué, Vietnam .....	24
Identification of stage-specific proteins in <i>Leishmania donovani</i> .....	28
<i>Simulium thylense</i> is the main vector of <i>Onchocerca volvulus</i> in Malawi and southern Tanzania .....	30
In the human malaria parasite <i>Plasmodium falciparum</i> the glutathione level is well balanced and possibly involved in chloroquine resistance .....	32
Structural analysis of the glutathione S-transferase from <i>Plasmodium falciparum</i> .....	34
Nematode-specific regulation of S-adenosylmethionine decarboxylase offers a novel strategy for enzyme inhibition .....	36
Molecular Basis of Miltefosine Resistance in Leishmaniasis .....	38
Signal transduction in <i>Leishmania</i> .....	40
Survival strategies of <i>Plasmodium</i> parasites in hepatocytes .....	42
<b>Medical Microbiology Section / Sektion Medizinische Mikrobiologie</b> .....	45
Chairman's Summary .....	46
<b>Zusammenfassung des Sprechers</b> .....	48
Staff Medical Microbiology Section / Arbeitsgruppen und Mitarbeiter der Sektion .....	50
<b>Selected Scientific Projects / Ausgewählte wissenschaftliche Projekte:</b>	
CTLA-4 dependent regulation of T cells during Malaria .....	52
Murine Chagas' disease: Requirements for Th1 inducing cytokines and NK cell activity .....	54
The role of HIV gp120 and CXCR4 N-glycans in HIV pathogenesis .....	56
HCV-Inhibitors .....	58
Immunpathways infilarial infection in mice: Old Acquaintances and Surprises .....	60
Role of regulatory T Cells in Onchocerciasis .....	62
Elimination of the Vector <i>Simulium neavei</i> from an Onchocerciasis Focus in Western Uganda .....	64
Characterization of an Aspartate Aminotransferase Antigen of <i>Wolbachia</i> Endobacteria from Filial Parasites .....	66
Identification of the causative agent of SARS .....	68
A dry-reagent based PCR as a novel tool for the Laboratory confirmation of clinically diagnosed <i>M. ulcerans</i> disease ..	70
<b>Tropical Medicine Section / Sektion Tropenmedizinische Forschung.</b> .....	73
Chairman's Summary .....	74
<b>Zusammenfassung des Sprechers</b> .....	75
Staff Tropical Medicine Section / Arbeitsgruppen und Mitarbeiter der Sektion .....	76
<b>Selected Scientific Projects / Ausgewählte wissenschaftliche Projekte:</b>	
Genome-wide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon- $\gamma$ receptor affecting <i>Helicobacter pylori</i> infection .....	78

	Page/Seite
Human genetic variants influencing resistance to malaria .....	80
Causes for Inherited Deafness in Africa: Novel TMC1 Structural and Splice Variants Associated with Hereditary Nonsyndromic Deafness in a Sudanese Pedigree .....	82
The Major Surface Protein of Wolbachia Endosymbionts in Filarial Nematodes Elicits Immune Responses through Toll-like Receptors 2 and 4 .....	84
Relevance of ex-vivo Blood Lymphocyte Assay for in-vivo Lymphocyte Function .....	85
Protective Immunization with Attenuated SIV: Early Events at the Tonsils .....	86
Report on KCCR Activities .....	88
<a href="#">Bericht über die Aktivitäten des KCCR</a> .....	90
Does irrigated urban agriculture influence the transmission of malaria in the city of Kumasi, Ghana? .....	92
<b>Clinical Department / Klinische Abteilung</b> .....	95
Department Head's Summary .....	96
<a href="#">Bericht des Abteilungsleiters</a> .....	98
Staff Clinical Department / Mitarbeiter der Klinik .....	100
<b>Selected Scientific Projects / Ausgewählte wissenschaftliche Projekte:</b>	
Cardiac impairment in falciparum malaria .....	102
Persistence and Reactivation of the Hepatitis B Virus .....	104
Reisemedizinisches Zentrum (RMZ) .....	105
<b>Administration and Public Relations / Verwaltung und Öffentlichkeitsarbeit</b> .....	107
Administration Staff / Mitarbeiter der Verwaltung .....	108
<a href="#">Bericht Öffentlichkeitsarbeit</a> .....	110
<b>Education and Teaching / Ausbildung und Lehre</b> .....	113
Diploma Theses / Diplomarbeiten .....	114
Theses / Dissertationen .....	116
Habilitations .....	119
Course on Tropical Medicine .....	120
<a href="#">Kursus für Tropenmedizin</a> .....	122
Lectures and Seminars University of Hamburg / Lehrveranstaltungen Universität Hamburg .....	126
Training for Physicians / Fortbildungsveranstaltungen für Mediziner .....	128
<b>Seminar Programme / Seminarprogramm</b> .....	129
<b>Symposia / Meetings</b> .....	133
Symposia .....	134
Meetings of Cooperative Scientific Projects / Arbeitstreffen im Rahmen von Verbundprojekten. ....	137
<b>Staff Activities / Aktivitäten der Mitarbeiter</b> .....	139
<b>Publications / Publikationen.</b> .....	153
Publications 2002 / Publikationen 2002. ....	154
Publications 2003 / Publikationen 2003 .....	159
<b>Appendix/Anhang</b> .....	167
Chronicle / Chronik .....	168
Inauguration of KCCR in Ghana .....	176
<a href="#">Eröffnung des KCCR in Ghana</a> .....	179
Diary 2004/2005 / Termine 2004/2005 .....	182
Impressum .....	183
Organization Chart / Organigramm .....	Inside reverse cover/Innenseite Cover



Blick vom südlichen Elbufer auf das Bernhard-Nocht-Institut

Foto: Susanne Mundhenk

The Bernhard Nocht Institute viewed from the south bank of the river Elbe

## Management / Leitung

The Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine is member of the Leibniz Association and an institution of the

**Free and Hanseatic City of Hamburg**

**Ministry of Environment and Health** (*until 03/2004*)

**Ministry of Science and Health** (*since 03/2004*)

Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI) ist ein Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft und eine Dienststelle der

**Freien und Hansestadt Hamburg**

**Behörde für Umwelt und Gesundheit** (*bis 03/2004*)

**Behörde für Wissenschaft und Gesundheit**

(*seit 03/2004*)

### Präses

Senator Peter Rehaag,

Behörde für Umwelt und Gesundheit (*bis 03/2004*)

Senator Jörg Dräger, Ph.D.

Behörde für Wissenschaft und Gesundheit (*seit 03/2004*)

### Staatsrat

Gregor Kempkens (*bis 03/2004*)

Dietrich Wersich (*seit 03/2004*)

### Amt für Gesundheit

Senatsdirektor Norbert Lettau

### Director / Direktor

Prof. Dr. Bernhard Fleischer

### Deputy Directors / Stellvertreter

Prof. Dr. Rolf Horstmann

Prof. Dr. Egbert Tannich

### Physicians in Chief / Leitende Krankenhausärzte

Prof. Dr. Manfred Dietrich (*bis 11/2002*)

Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard (*seit 12/2002*)

### Administration / Verwaltungsleiter

Oberregierungsrat Gerd Schlütemann

### Scientific Coordinator / Wissenschaftsreferentin

Dr. Barbara Ebert



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT  
FÜR TROPENMEDIZIN

## Research Funding / Haushaltsmittel Bereich Forschung

	2002	2003
<b>Total research budget</b>	14,57 Mio €	14,86 Mio €
<b>Gesamthaushalt</b>		
funding by Federal governmental bodies (excl. investments) <i>institutionelle Förderung durch Bund und Länder (exkl. Investitionen)</i>	8,88 Mio €	9,07 Mio €
third party funding by EU, foundations, DFG etc. <i>Drittmittel von EU, Stiftungen, Deutsche Forschungsgemeinschaft etc.</i>	3,54 Mio €	2,90 Mio €

## Third Party Funding / Drittmittel

The Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine is financed jointly by the Federal Government and the States of the Federal Republic of Germany. Additional financial support was granted by the following organizations:

Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin wird gemeinsam von Bund und Ländern finanziert. Darüber hinaus erhielt das Institut finanzielle Mittel von folgenden Organisationen:

- African Programme for Onchocerciasis Control
- Alexander von Humboldt Stiftung
- Behörde für Wirtschaft und Arbeit, Freie und Hansestadt Hamburg
- Behörde für Wissenschaft und Forschung, Freie und Hansestadt Hamburg
- Betriebskrankenkasse Verkehrsbauunion, Berlin
- Bundesamt für Wehrtechnik
- Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Deutsche Krebshilfe
- Deutsche Malaria-Initiative
- Deutscher Akademischer Austauschdienst
- Europäische Union, 5. Forschungsrahmenprogramm
- Fraunhofer Gesellschaft
- Fritz-Bender Stiftung
- Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit, Basic Health Services
- GesundheitsScout 24
- Glaxo SmithKline
- Hoffmann LaRoche
- Japan Health Sciences Foundation
- Johanna und Fritz Buch Gedächtnisstiftung
- Nationales Genomforschungsnetz
- New England Biolabs
- Pfizer
- Robert-Koch-Institut
- Senior Experten Service
- Studienstiftung des Deutschen Volkes
- Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.
- Volkswagen Stiftung
- Wellcome Trust, United Kingdom
- Weltgesundheitsorganisation
- Werner Otto Stiftung

## Board of Directors / Kuratorium

**Staatsrat Gregor Kempkens**

*Chairman from 11/2001-03/2004*  
Behörde für Umwelt und Gesundheit  
Freie und Hansestadt Hamburg

**Thomas Delissen**

Finanzbehörde  
Freie und Hansestadt Hamburg

**Hanna Fangohr**

Behörde für Wissenschaft und Forschung  
Freie und Hansestadt Hamburg

**PD Dr. Michael Kramer**

Bundesministerium für Gesundheit und  
Soziale Sicherung

**Prof. Dr. Angelika Vallbracht**

Institut für Virologie  
Universität Bremen

**PD Dr. Peter Lange**

Bundesministerium für Bildung und Forschung

**Senatsdirektor Norbert Lettau**

Behörde für Umwelt und Gesundheit  
Freie und Hansestadt Hamburg

**Ministerialdirigent Arnold Schreiber**

Bundesministerium für Gesundheit  
und Soziale Sicherung

## Scientific Advisory Board / Wissenschaftlicher Beirat

**Prof. Dr. Jürgen Heesemann**

*Chairman*  
Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und  
Mikrobiologie, Universität München

**Prof. Dr. Philippe Sansonetti,**

*Vice Chairman*  
Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire  
Institut nationale de la santé et de la recherche  
médicale (INSERM)  
Institut Pasteur, Paris, France

**Prof. Dr. Roy Anderson**

Department of Infectious Diseases Epidemiology  
Imperial College School of Medicine  
London, United Kingdom

**Prof. Dr. Bruno Gryseels**

Prins Leopold Instituut voor tropische Geneeskunde  
Antwerp, Belgium

**Prof. Dr. Thomas Hünig**

Institut für Virologie und Immunbiologie  
der Universität Würzburg

**Prof. Dr. Rainer Laufs**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
und Immunologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

**Prof. Eric Ottesen, MD**

Robert W. Woodruff Health Sciences Center  
Emory University, Atlanta, USA

**Prof. Dr. Dietmar Richter**

Institut für Zellbiochemie und Klinische Neurobiologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



## Introduction

The appearance of SARS during this reporting period has again demonstrated how suddenly infectious diseases can emerge and how fast a new infection can spread from one continent to the next. The Bernhard Nocht Institute (BNI) played an important role in the worldwide network against SARS culminating in the identification of the SARS Coronavirus by BNI members. Other highlights of these two years were the successful evaluation of the BNI by the Leibniz Association and the construction of the buildings for the Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR) in Ghana.

### The Bernhard Nocht Institute

Founded on 1st October 1900 as *Institute for Maritime and Tropical Diseases* the BNI is still Germany's largest research institute for tropical medicine and still connects laboratory research with clinical studies and patient care under one roof. The BNI is a government institution affiliated to the Federal Ministry of Health and the Ministry of Health of the State of Hamburg and is financed jointly by the Federal Government and the States of the Federal Republic of Germany. It is a member of the Leibniz Association that comprises institutes of national scientific impact. The BNI has approx. 350 members (including the staff of the Clinical Department, the diploma students and guests working for short time periods), it has 30 staff scientist positions and employs altogether 87 scientists including PhD students.

### Mission of the BNI

As the German centre for research in tropical medicine the Bernhard Nocht Institute is dedicated to research, training and medical care in the area of human infectious diseases which are of particular relevance in the tropics. It is the primary mission of the BNI to develop means for the control of these diseases. Secondary missions are to provide expertise for regional and national authorities and to (directly and indirectly) improve health care for national and regional citizens in regard to diseases of the tropics.

A clinical department with 62 beds and an out-patient clinic where patients with tropical infections are treated is an integral part of the BNI. The hospital and its staff are entirely financed by health insurances. There is a travel medicine centre associated with the hospital to advise travellers on prophylaxis. The Central Diagnostic Unit of the BNI performs specialized diagnostic tests for the detection of tropical viruses and pathogens causing parasitic diseases. The unit serves as the National Reference Centre for Tropical Infections for Germany. For work with haemorrhagic fever viruses there is a biosafety level 4 laboratory available in the BNI.

The BNI has multiple educational activities. It is engaged in postgraduate training in the area of tropical

medicine. In the reporting, period 24 diploma theses and 34 doctoral theses were completed, a record in the history of the BNI. Seventeen members of the BNI are teaching at the University of Hamburg at the Faculties of Medicine, Biology and Chemistry. Three members of the institute hold full professorships (for Molecular Parasitology, Immunology and Molecular Tropical Medicine) at the University of Hamburg. A three-month's course on tropical medicine is held each year that is approved as an officially accredited diploma course by the German Medical Board and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

### Research

The Institute conducts disease-oriented basic research and applies contemporary techniques of cell biology, molecular genetics and immunology to the characterization of host-pathogen-interactions in tropical infectious diseases. The research activities of the BNI concentrate on three areas:

- (1) cellular and molecular biology of infectious agents that cause tropical diseases,
- (2) the host response to those agents and its role in protection and pathology, and
- (3) a disease oriented approach to pathogenesis and pathology.

Accordingly, the studies focus on infectious diseases caused by parasites and tropical viruses. Main topics of work are pathogenicity factors and cell biology of parasites, the analysis of the host-parasite-interaction including immunological defence mechanisms, and the definition of genes causing susceptibility to certain tropical infections. In all these ventures, special emphasis is put on two issues: relevance for disease, prevention and control, and use of tropical infections as models for general issues in medicine and biology.

### Organization

To fulfil these aims the BNI has a specific organizational structure. Three scientific sections (Parasitology, Medical Microbiology, Tropical Medicine) contain departments established for longer periods of time and temporary research groups and closely associated is a Clinical Department. Research groups are usually installed for a limited period of time only and will be replaced by new groups according to scientific necessity.

The *Parasitology Section* contains the Departments of Molecular Parasitology and of Biochemistry and several research groups working on pathogenicity factors, biology of pathogens including biochemical pathways and mechanisms of adaptation and evasion. The *Medical Microbiology Section* contains the Departments of Immunology working on host-responses to parasites, the Department of Virology, concentrating mostly on tropical viruses, the Department of Helminthology (until 2003), a Central Diagnostic Unit acting as National Reference Centre for Tropical Infections and the animal experimentation facilities. The *Tropical Medicine Sec-*

tion contains the Departments of Molecular Medicine mainly concerned with the elucidation of host determinants of pathogenesis and clinical outcome, the Department of Pathology, an international reference laboratory for AIDS pathology and the Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine in Kumasi, Ghana. The presence of a *Clinical Department* that performs clinical research in addition to performing diagnosis and treatment of patients provides a distinctive advantage to the BNI. It is a valuable addition to clinical research performed in the tropics because patients seen in Hamburg usually have primary infections with only one infecting agent, and intensive and long-term studies applying high technology are possible in Hamburg.

### Major Areas of Research

In its research work the BNI has to concentrate on a limited number of important tropical infections due to its limited resources. These infections are addressed in a multidisciplinary way by institute-wide collaborations, a prominent feature of the scientific work at the BNI. Most scientific work directly or indirectly leads to projects participating in one of these areas. In all these studies the BNI tries to span the research from the bench to the field, i.e. from the molecular details to studies in the tropics. During the reported time period this were filariasis, malaria and amoebiasis. Other major topics of research are viral haemorrhagic fever, AIDS and leishmaniasis.

**Malaria research** has become the largest research area with institute-wide cooperations ranging from the characterization of plasmodial molecules to clinical studies about treatment of malaria in Ghanaian children. Projects at the Department of Parasite Biochemistry characterize key enzymes of the glutathione metabolism and polyamine synthesis of *Plasmodium falciparum* at the molecular level for a possible exploitation for chemotherapy. The complete cycle of *P. berghei* is available and allows access to sporozoites and liver stages. Downregulation of apoptosis of infected hepatocytes by sporozoites during the hepatic phase is studied as well as the immune response to liver stages. Work is also performed on the identification of molecules involved in cell invasion and on mechanisms of sorting and trafficking of parasite molecules in infected erythrocytes. Studies in Ghana are concerned with the identification genes involved in susceptibility for or resistance to severe malaria by a genome-wide linkage analysis within the German National Genome Network and with the effect of intermittent treatment with sulfadoxine-pyromethamine for malaria control within the German Malaria Initiative.

**Filariasis research** has a long history at the BNI having started already in the 1960ies. The main topic was onchocerciasis (river blindness) caused by the filaria *Onchocerca volvulus* but work on lymphatic filariasis is

also performed. Adult filaria worms develop from infective larval stages transmitted by blackflies or mosquitos release microfilariae (MF) that migrate within the skin (in onchocerciasis) or circulate in the blood (in lymphatic filariasis). Patients with generalized onchocerciasis show a profound suppression of cellular immune responses against filarial antigens whereas patients with the hyperergic form of the disease that presents with heavy skin pathology have high T cell responses.

Again the studies reach from the molecular tailoring of antifilarial compounds to treatment studies in the tropics. Proteases of filaria are cloned and characterized that allow the developing worm and the microfilariae the migration through the skin and biochemical pathways exploitable for the design of new antifilarial drugs are studied. Immunological effector mechanisms were analysed in the Departments of Helminthology and Immunology and regulatory T cells were identified in patients with generalized onchocerciasis that are able to specifically suppress the response of normal T cells to onchocercal antigens. The genetic differences underlying the various manifestations of the infection are identified in a genome-wide linkage analysis to identify host genes relevant to protection.

The previous finding by Achim Hoerauf and colleagues that endosymbiotic *Rickettsia*-like bacteria of the genus *Wolbachia* present in most filarial species can serve as a target for chemotherapy has been further exploited in many studies. Treatment studies of onchocerciasis patients were conducted in Ghana and have now shown that depletion of endobacteria that can be achieved by tetracycline treatment has a dramatic effect on fertility and also viability of adult filariae. Several studies were performed to show that anti-*Wolbachia* therapy is an option for the treatment of all types of filariasis. Thus, a combination therapy of doxycycline and ivermectin resulted in a significantly prolonged absence of microfilariae compared to sole ivermectin treatment. Ultrasound investigations show that in lymphatic filariasis tetracycline treatment has a macrofilaricidal effect since after treatment adult worms do not move any more. *Wolbachia* are not only essential symbionts for the filariae but also play a role in the pathology since *Wolbachia* surface proteins are a major stimulant for the innate immune system. This has a bearing for therapeutic interventions.

**Amoebiasis research** was established as the first institute-wide research area in 1988, covering a variety of aspects concerning the biology and pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. In 1989, the group of Egbert Tannich had first described that pathogenic and apathogenic amoeba can be distinguished by molecular genetic methods, a finding that had enormous impact on diagnosis and therapy. The work in the last years concerned the analysis of molecules involved in pathogenicity, the genome organization of *Entamoeba* including the genetic comparison between *E. histolytica* and *E. dispar*, the epidemiology of the infection (a collabora-



tive project with the Faculty of Medicine of the University of Hué, Vietnam) and clinical studies on treatment strategies. A candidate for a vaccine has been identified, a peptide of the large 170 kD galactose specific surface lectin, that leads to protection in experimental infection of animals.

Research on **haemorrhagic fever viruses** has become another major topic at the BNI. Work addresses the genetics of Lassa virus, the pathogenesis of Lassa hemorrhagic fever and the epidemiology of such viruses in different tropical countries. New diagnostic methods for haemorrhagic virus infection were established and used in epidemiological studies and in the Central Diagnostic Unit. This has made the Department of Virology a European Reference Centre, that receives patient specimens from several European countries. Dr. Stefan Guenther of the Department of Virology coordinates a European network of laboratories of the highest biosafety level. The BNI has become WHO Collaborating Centre for Arboviruses and Haemorrhagic Fever Viruses. Research on the Kinetoplastidae **Leishmania and Trypanosoma** is also performed in several laboratories in joint projects. The regulation of conversion of Leishmania from the insect stage to the amastigote form in the mammalian host, signal transduction mechanisms essential for infectivity and the genetics of resistance to chemotherapy are investigated. The role of various effector cells in the immune defense against leishmania and trypanosomes including components of the innate immune system are also addressed.

**AIDS research** has a long history at the BNI. Since the first patients with exotic infections were treated in the early 80ies the Departments of Pathology and Virology. The distribution of HIV is studied in the lymphoid tissue of patients and the role of glycosylation for the antibody response to major neutralizing epitopes of HIV is characterized. A European Union consortium for research on novel techniques to vaccinate against HIV is lead by Prof. Racz.

### Collaborative Research in the Tropics

The BNI has many collaborations with institutions in developing countries and several of these have led to long-standing partnerships. Most prominent is the **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)** that exists since 1997. With this Centre the BNI has established a partnership with the School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology in Kumasi, Ghana, as a basis for research in the tropics. The cooperative centre was set up according to a state agreement between the Republic of Ghana and the State of Hamburg, to foster long-standing contacts to scientists of the host country. Its hallmark is that each research project is carried out jointly by scientists from Hamburg and from Kumasi. It is our hope that the KCCR will develop into an international centre of collaboration and scientists of other institutions are invited to perform research here. A major goal of the KCCR is capacity building, to recruit young Ghanaian graduates for scientific research.

The KCCR has meanwhile grown to more than 30 employees and more than 100 temporary workers, most of them working in projects and paid by grant money. The KCCR does not perform research itself but serves as a platform and infrastructure for the acquisition and performance of research projects. In 2003 the construction of own Buildings for the KCCR was completed and an opening ceremony was held on 13 November. A description of this milestone in BNI's history is found elsewhere in this volume. Construction and equipment with modern technology of the new buildings was financed half by grants (from the Volkswagen Foundation and a donation from the *Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg*), and half by the Senate of Hamburg and the Ministry of Health of the Federal Republic of Germany. Peripheral laboratories are maintained in Agogo, Dunkwa and Essiama. Other long term cooperations under official agreements are also going on with the University of Hué Medical School (Vietnam), the Central Institute of Drug Research, Lucknow (India), and the Uganda Virus Research Institute in Entebbe.

### Events in 2002 and 2003

A chronicle of important events during the period of this report is given in the appendix. Most important for the future of the BNI was the evaluation of its performance by an evaluation committee sent by the Senate of the Leibniz Association. The committee had received an extensive documentation of BNI's activities and achievements and came for a site visit on 25 and 26 June 2002. The results of the **evaluation** officially passed the Leibniz Senate on 1 April 2003. In his assessment it was concluded that "research at the BNI is considered to be very good, in part outstanding". As a consequence it was recommended that the BNI "in view of its altogether outstanding achievements should effectively be better equipped" and that "all possibilities should be used to reinforce the BNI as a competence centre for infection biology and to improve its resources."

### Identification of the SARS Coronavirus

Due to its diagnostic competence the BNI was member of an international network led by WHO during the SARS epidemic. When a virus was isolated from a patient with SARS at the University of Frankfurt a sample came to the BNI and was subjected to molecular analysis. In the Department of Virology a new technique had been established to detect viruses with degenerate primers for conserved structures such as the polymerase gene in PCR. Although a paramyxovirus had been suspected to be involved, PCR for such sequences remained negative. However, by using degenerate primers derived from the yellow fever polymerase gene, sequences from the SARS associated virus could be amplified and turned out to be derived from an unknown

coronavirus. This identification was done in a collaborative competition with the Centres for Disease Control (CDC) in Atlanta and the University of Hong Kong that simultaneously came to the same conclusion. The results were published back to back in the *New England Journal of Medicine*. Within 2 days a highly sensitive PCR test was established and was made available at the BNI website. A positive RNA control sample for the test was sent upon request to more than 400 institutions worldwide. The fact that such a small group was able to compete even with the mighty CDC puzzled the editors of *Nature* who devoted an editorial to Christian Drosten (*Nature* 423, 114; 2003). The world wide first standardized test kit based on the BNI PCR was rapidly developed in cooperation with artus biotechnologies, a company founded by former BNI members.

The fame that the virologists and the BNI earned rapidly became exhausting due to numerous requests for information by the media and the public. On several days ca. 300 phone calls on SARS had to be answered by the BNI. The clinical Department received 74 suspected SARS patients (none of them turned out positive) and 350 samples, many of them from uproad, were sent in to the diagnostic laboratories.

The Institute was again honoured by the visits of a number of VIP's. The Federal Minister of Health, Mrs. Ulla Schmidt visited the BNI to become acquainted with its accomplishments. Senator Peter Rehaag, Minister of Environment and Health of the City State of Hamburg, visited the BNI in January 2003.

### Constructions

After the successful completion of the buildings for the KCCR campus in Ghana major constructions will follow in Hamburg. Most important for the future of the institute is the acquisition of more and better qualified space for research work. The historic building of 1914 by Fritz Schumacher was initially occupied by less than 80 employees, today more than 350 BNI members are working here. Since long the institute was overcrowded and new projects could only be accomplished with great difficulty. The shortness of space, predominantly of laboratories of higher biosafety levels, had already become an obstacle to use more grant money and to accommodate the necessary personnel.

The BNI had succeeded to acquire a budget of 19,68 Mio Euro for the construction of an **extension building** on the site of the present animal house to provide the urgently required additional laboratory space. Since the new building will be a prominent part of the north bank of the river Elbe overseeing the harbour, an international architectural competition had to be performed. On 25 March 2002 a large jury chose the design of the office Kister, Scheithauer & Gross from Cologne. A detailed planning, especially of the new biosafety level 4 laboratories followed with weekly meetings. Many obstacles had to be overcome, e.g. the problem that the main sewage sluice of the city was located 17 m un-

der the construction site and protective measures would have amounted up to 2 Mio Euro. Since an increase in the budget was impossible the building had to be replanned and one of the 3 planned floors under ground had to be cancelled.

Moreover safety conditions imposed by the fire brigade and the Hamburg authorities for biosafety made expensive changes in the original plans necessary. The anticipated date of beginning had to be postponed to 1 July 2004 when the animal house will be destructed. We hope that the new building will be completed in spring 2006, nearly 2 years later than originally anticipated.

The planning for the conversion of the **quarantine unit** of the Clinical Department into a containment unit for patients with highly contagious infections such as Ebola or Marburg disease is meanwhile completed. This is necessary to secure the role of the BNI as a treatment center for these infections in Germany. A budget of 2.5 Mio Euro for the construction was granted.

### Financial Matters

Again the BNI had to suffer from financial cuts due to the general economic situation in Germany. As in every year since 1996 it had to reduce in both 2002 and 2003 its personnel by 1.5% with a corresponding shortening of funds. In addition, as every year 2.5% of its total budget was transferred to the *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (German Research Society, DFG), approx. 246,000 Euro in 2003. As this amount has to be taken from flexible accounts, the relative decrease of accounts for scientific personnel and consumables is in fact much higher than 2.5%. Due to the reform of the German health system the income from the special diagnostic service of the BNI decreased. As this income is part of the budget calculation its decrease is a direct loss for the BNI. Even if inflation rate is calculated with only 1%, the BNI had effectively 581.000 Euro less in 2003 than in 1998.

In return to the transfer to the DFG, the Institute was granted permission to apply for grants from the DFG. This procedure is an instrument of competition for research funds which has been successfully faced by the BNI as more grant money from the DFG was obtained than the transferred sum. In 2003 a ranking of all German research institutes (irrespective of their size) with respect to acquisition of funds from the DFG for 1999-2001 was published with the BNI on place 40 of more than 400 institutions. Altogether the members of the BNI received grants worth more than 3,54 Mio Euro in the year 2002, setting up a new record in its history. In 2003 2,9 Mio Euro were obtained. Noteworthy is the success of Prof. Racz to establish a second European consortium of 8 partners.

Due to BNI's proven competence in the rapid detection of pathogenic agents that could be used for intentional release such as B. anthracis the Federal Ministry of Health financed a research group for rapid molecular diagnosis for 4 years. This was well invested money

since this group headed by Dr. Christian Drosten together with the Department of Virology was instrumental in identifying the SARS coronavirus.

### Organizational Changes

Prof. Manfred Dietrich retired in December 2002 after 26 years of work as head of the Clinical Department. His successor is Prof. Gerd-Dieter Burchard, who had been senior physician at the Institute for Tropical Medicine of the Humboldt University of Berlin. Previously Prof. Burchard had been senior physician at the tropical institute of the University of Tuebingen and senior researcher at the BNI where he had been part in many projects on malaria, onchocerciasis and amoebiasis. He is longstanding secretary of the German Society for Tropical Medicine. We welcome him back to the BNI. The successful work on filariasis of Dr. Achim Hoerauf was recognized by the offer of the chair of parasitology of the University of Bonn after he had already declined an offer for a professorship at the University of Galveston, Texas. Achim Hoerauf left in August 2003 and his group early in 2004. Dr. Bertram Müller-Myhsok accepted a group leadership (C3 professorship) at the Max-Planck-Institute for Psychiatry in Munich. I was additionally appointment as Director of the Institute for Immunology of the University Hospital Hamburg-Eppendorf in 2002.

Several new research groups were established. Dr. Volker Heussler (previously at Bern University) started in January 2002 with research on the liverstage of Plasmodia. Dr. Tim-Wolf Gilberger, former PhD-student at the BNI and incumbent of the prestigious Emmy-Noether-Fellowship of the Deutsche Forschungsgemeinschaft, returned to the BNI after 3 years at the Walter and Eliza Hall-Institute in Melbourne to work on protein transport in plasmodia infected erythrocytes. Dr. Mo Klinkert joined the BNI after working at the tropical institute of the University of Tuebingen to work on malaria vaccines.

### Recognition

The work of members of the BNI received again appreciation. In 2002 Dr. Achim Hoerauf was awarded the main prize of the German Society for Hygiene and Microbiology. He is the third BNI member receiving this prize (previously E. Tannich and B. Fleischer). The offer of professorships to two BNI scientists (A. Hoerauf, B. Müller-Myhsok) in the last 2 years was again a tribute to the work done at the BNI. Dres. Christian Drosten and Stefan Guenther received the prize of the Werner-Otto-Foundation for the identification of the SARS virus and the establishment of a rapid detection method. Dr. K. Tenner-Racz and Prof. P. Racz became honorary presidents of the national AIDS conference. Most notable was the public recognition of BNI's competence reflected in many TV and broadcasting productions about the work of the BNI.

### Acknowledgements

Professor Erich Mannweiler, Head of the Department of Bacteriology and Serology from 19969 to 1993 died on 2 March 2003. Prof. Mannweiler has built up the diagnostic competence of the BNI especially in the field of Parasitology. In the years before and after his retirement he was devoted to the institute's history and has written a comprehensive treatise of the scientific accomplishments of the BNI in the first half of the 20th century. He had remained associated member of the BNI. We will remember him with gratitude.

Several members of the Scientific Advisory Board left the Board in 2003 due to the end of their term of office. Professores Roy Anderson, Bruno Gryseels, Rainer Laufs, Eric Ottesen and Dietmar Richter had been members since 1996. The BNI and - I myself in particular - are grateful for the time and effort they have devoted to the advancement of the BNI. As new members virologist Professor Angelika Vallbracht and immunologist Professor Thomas Hünig were appointed.

The BNI thanks again its financiers, the Federal Ministry of Health and the Department of Health of the Free and Hanseatic City of Hamburg, for their continuous support of the work of the Bernhard Nocht Institute. The Vereinigung der Freunde des Tropeninstitutes has to be acknowledged for the generous contributions that come from private donations for the BNI. All members of the BNI are commended upon their jointly performed work.

Hamburg, April 2004

Bernhard Fleischer

## Awards for Members of the BNI in 2002/2003

### Award in 2002

PD Dr. Achim Hörauf

*Main prize of the German Society for Hygiene  
and Microbiology (DGHM)*

### Awards in 2003

Dr. Christian Drosten, Dr. habil. Stephan Günther

*Award of the Werner Otto Foundation for  
Medical Research, Hamburg*

Dr. Manuel Friese

*Medac Best Thesis Award for Immunology,  
Society of Friends of the University Hospital  
Hamburg-Eppendorf (UKE)*

Dr. Klara Tenner-Racz, Prof. Dr. Paul Racz

*Honorary Presidency, 9th German and  
14th Austrian AIDS Congress*

### Offered Professorships

PD Dr. Achim Hörauf (2003)

*Professor for Parasitology (C4), University of Bonn*

### Habilitations and Award of the Venia legendi at the University of Hamburg

Dr. med. habil. Peter Borowski

Dr. med. habil. Stephan Günther

Dr. rer. nat. habil. Ute Willhoeft

PD Dr. Norbert Brattig

### Best Thesis Award of the sponsor association „Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.“

Dr. rer. nat. Rosa Herbst (2002)

Dr. med. Tanja Ihle (2003)

## Vorwort

Das Erscheinen der schweren akuten Lungeninfektion SARS im Zeitraum dieses Berichtes hat wieder gezeigt, wie plötzlich bislang unbekannte Infektionskrankheiten entstehen und wie schnell sie sich über verschiedene Kontinente ausbreiten können. Das Bernhard-Nocht-Institut (BNI) hat im internationalen Netzwerk zur Aufklärung der Ätiologie von SARS eine wichtige Rolle gespielt, bis hin zur Identifizierung des SARS Coronavirus durch Mitarbeiter des BNI. Weitere Höhepunkte der letzten zwei Jahre waren die erfolgreiche Evaluierung des BNI durch den Senat der Leibniz-Gemeinschaft und die Fertigstellung und Eröffnung der neuen Gebäude des Kumasi Centre of Collaborative Research (KCCR) in Ghana.

### Das Bernhard-Nocht-Institut

Seit seiner Gründung am 1.10.1900 als *Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten* ist das BNI Deutschlands größtes Institut für Forschung auf dem Gebiet der Tropenmedizin und vereint seither Forschung, Lehre und Patientenversorgung unter einem Dach. Als Institut der Leibniz-Gemeinschaft, in der Institute mit überregionaler wissenschaftspolitischer Bedeutung vereint sind, wird es gemeinsam nach Artikel 91b des Grundgesetzes von Bund und Ländern finanziert. Träger des Institutes sind das Bundesministerium für Gesundheit und die Behörde für Wissenschaft und Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg, deren Dienststelle es ist. Das Institut hat zur Zeit etwa 350 Mitarbeiter, inklusive der etwa 70 Mitarbeiter der Klinik, der Diplom-Studenten und Praktikanten. Es verfügt in seiner Grundausstattung über 30 Wissenschaftlerstellen für die Forschung, das wissenschaftliche Personal beträgt inklusive der Drittmittel-finanzierten Stellen 87 Personen.

### Aufgaben des BNI

Als ein Zentrum für Tropenmedizin in Deutschland ist das BNI der Forschung, der Ausbildung und der Versorgung von Patienten auf dem Gebiet der tropischen Infektionskrankheiten des Menschen gewidmet. Hauptaufgabe des BNI ist die Erforschung dieser Erkrankungen, um Wege zu finden, sie wirkungsvoll zu bekämpfen. Zusätzliche Aufgaben liegen in der Ausbildung von Ärzten und Studenten und in der direkten und mittelbaren Versorgung von Patienten mit tropischen Infektionen.

Integraler Teil des Institutes ist eine klinische Abteilung mit 62 Betten und einer Ambulanz, die der Versorgung von Kranken mit tropischen und anderen Infektionskrankheiten dienen. Der Betrieb der Klinik und die in der Krankenversorgung tätigen Mitarbeiter werden von den Krankenkassen durch Pflegesätze finanziert. Eine reisemedizinische Beratungsstelle gibt Auskünfte über Prophylaxe von tropischen Infektionen. Das BNI führt eine

Diagnostik zum Nachweis von speziellen tropischen Krankheitserregern durch, die überregional in Anspruch genommen wird. Es ist Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger und Konsiliarlabor für Plasmodien, Leishmanien, Amöben, Trypanosomen, Filarien und tropische Viren. Es unterhält zum Nachweis und zur Erforschung von hochinfektösen Erregern wie z. B. hämorrhagischen Fiebertviren ein Hochsicherheitslabor der Stufe 4.

Das BNI zeigt ein großes Engagement in der Lehre: Es veranstaltet jährlich verschiedene Kurse mit Bezug auf die Tropenmedizin, u. a. einen dreimonatigen Diplomkurs in Tropenmedizin und Parasitologie für die Zusatzbezeichnung „Tropenmedizin“ für Ärzte, der bei der American Society for Tropical Medicine and Hygiene akkreditiert ist. Siebzehn Hochschullehrer des BNI führen Lehrveranstaltungen in den Fachbereichen Medizin, Biologie und Chemie der Universität Hamburg durch. Diplomanden und Doktoranden aus diesen Fachbereichen arbeiten im Institut, im Berichtszeitraum wurde die Rekordzahl von 24 abgeschlossenen Diplomarbeiten und 34 abgeschlossenen Dissertationen erreicht. Drei Mitglieder des Instituts haben C4-Professuren (für Molekulare Parasitologie, für Immunologie, und für Tropenmedizinische Grundlagenforschung) im Fachbereich Medizin inne.

### Wissenschaftliches Programm des BNI

Die Forschung des BNI konzentriert sich auf die Charakterisierung der Erreger-Wirt-Interaktion bei tropischen Infektionserregern mit folgenden Schwerpunkten:

1. die zelluläre und molekulare Charakterisierung der Erreger,
2. die Wirtsreaktion auf diese Erreger und ihre schützende oder pathologische Rolle,
3. die Mechanismen der Pathogenese und der Erkrankung.

Bei all diesen Untersuchungen wird auf die Relevanz für die Bekämpfung tropischer Infektionen Wert gelegt sowie auf die Möglichkeit, tropische Infektionen als Paradigmen grundlegender Prinzipien in Biologie und Medizin zu behandeln.

Um diese Arbeiten durchführen zu können, verfügt das BNI über Abteilungen und Arbeitsgruppen mit unterschiedlicher Spezialisierung und Schwerpunktsetzung, die in drei wissenschaftlichen Sektionen (Parasitologie, Medizinische Mikrobiologie und Tropenmedizinische Grundlagenforschung) zusammengefasst sind. Abteilungen werden für längere Zeiträume bestehen, Arbeitsgruppen sollen je nach wissenschaftlicher Notwendigkeit ersetzt werden und dienen der Flexibilität der wissenschaftlichen Arbeit. Die Verbindung mit der Klinischen Abteilung, die aktiv an den Forschungsarbeiten beteiligt ist, ist von besonderem Vorteil, da die in Hamburg behandelten Patienten anders als Patienten in den Tropen meist nur mit einem Erreger infiziert sind und hier mit hochtechnologischen Methoden auch über längere Zeiträume hinweg untersucht werden können.



## Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeiten

Wegen seiner begrenzten finanziellen Möglichkeiten konzentriert sich das BNI in seiner Forschungsarbeit auf tropische Erreger, die durch die Zahl der von ihnen Infizierten bedeutend oder beispielhaft für grundlegende Prinzipien in Biologie und Medizin sind. Einige beispielhafte Erkrankungen werden von Wissenschaftler aus verschiedenen Abteilungen oder Arbeitsgruppen institutsübergreifend bearbeitet (zur Zeit Malaria, Filariasis, Amöbiasis), daneben sind Arbeiten an Leishmanien, AIDS und tropischen Fiebertoren wichtige Themen der Forschungen.

Die Malaria ist inzwischen das ausgedehnteste Forschungsgebiet des BNI, in dem die Arbeiten von der molekularen Charakterisierung von Bestandteilen der Plasmodien bis hin zu klinischen Studien zur Therapie der schweren Malaria bei Kindern in Ghana reichen. Schlüsselenzyme des Glutathion-Metabolismus und der Polyaminsynthese der Plasmodien werden molekular untersucht, um neue Ansatzpunkte für die Chemotherapie zu finden. Der vollständige Zyklus von *Plasmodium berghei* in der Maus ist vorhanden und kann verwendet werden, um Sporoziten und Leberstadien des Erregers zu untersuchen. So wird die Resistenz der infizierten Leberzellen gegen Apoptose analysiert und das Verhalten der Immunzellen des Wirtes in der Leber in der Frühphase der Infektion. Weitere Arbeiten betreffen die molekularen Mechanismen der Invasion und des Transportes von Plasmodienmolekülen in infizierten Erythrozyten. Parameter der Pathogenese der schweren Malaria werden bei infizierten Mäusen und bei Patienten analysiert. Studien in Ghana betreffen die Bestimmung der Gene, die Empfänglichkeit oder Resistenz gegenüber schwerer Malaria tropica vermitteln, und - im Rahmen der deutschen Malaria-Initiative - die Wirksamkeit der intermittierenden Therapie mit Sulfadoxin-Pyromethamin bei Malaria.

Die **Filariasis-Forschung** am BNI reicht bis in die 60er Jahre zurück und betrifft insbesondere die Flussblindheit oder Onchocerciasis, aber auch lymphatische Filariasis. Onchocerciasis wird durch die Filarie *Onchocerca volvulus* verursacht, die von Kriebelmücken (Simulien) als infektiöse Larve übertragen wird. Nach Entwicklung zum reifen Wurm setzt *O. volvulus* Mikrofilarien frei, die in der Haut wandern und für die Pathologie verantwortlich sind. In den Arbeiten zur Filariasis werden immunologische, parasitologische, entomologische, molekularbiologische und genetische Ansätze verfolgt.

Auch hier reichen die Arbeiten vom molekularen Modelling zur Gewinnung von neuen Chemotherapeutika bis zur Therapiestudie in den Tropen. Sezernierte Proteasen der Würmer und Mikrofilarien werden kloniert und charakterisiert, da sie für die Wanderung des sich entwickelnden Wurmes und der Mikrofilarien essentiell sind und Angriffspunkte für therapeutische Strategien bieten könnten. Ebenso werden spezielle Stoffwechselwege der Würmer untersucht, um neue spezifische Chemotherapeutika zu finden. Die immunologischen Untersuchungen betreffen die Mechanismen der Abwehr der Würmer im

Tiermodell und die Charakterisierung der starken spezifischen Immunsuppression gegen Antigene des Wurmes bei Patienten mit generalisierter Onchocerciasis. Die Wirtsgene, die für die unterschiedliche Ausprägung der Infektion verantwortlich sind, werden in einer großen Studie in der Umgebung von Kumasi identifiziert.

In fast allen Filarien sind intrazelluläre Bakterien des Genus *Wolbachia* zu finden, die seit ca. 50 Mio Jahren als Symbionten leben und maternal übertragen werden. Produkte der Endobakterien wie LPS oder Hitzeschockproteine sind an der Pathogenese der Onchocerciasis und den Nebenwirkungen mancher Therapieformen beteiligt. Frühere Versuche von Achim Hoerauf und Kollegen haben im Tiermodell gezeigt, dass die Eliminierung dieser Bakterien durch Antibiotika die Wurmentwicklung und Fertilität dramatisch stört. Klinische Studien in Ghana haben nun bewiesen, dass diese neue Strategie der Therapie der Filariasis auch beim Menschen angewendet werden kann. Die Wirkung der antibakteriellen Therapie ist nachhaltiger als die des derzeit verwendeten Ivermectins, insbesondere in einer Kombinationstherapie. Diese Studien wurden in Ghana und Indien auf die lymphatische Filariose ausgedehnt und haben eine Wirksamkeit bewiesen. Ultraschalluntersuchungen zeigen, dass nach Tetrazyklintherapie zur Entfernung der *Wolbachien* die adulten Würmer keine Bewegungen mehr zeigen, eine Beweis für die makrofilarizide Wirkung dieser Behandlung.

Die Arbeiten zur **Amöbiasis** wurden bereits 1988 als Institutsschwerpunkt begonnen, als im BNI die Unterscheidung der pathogenen *Entamoeba histolytica*, dem Erreger der Amöbenruhr, von der apathogenen *E. dispar* gelang. Sie decken Aspekte der Biologie und Pathogenität von *E. histolytica*, ab und reichen bis zu neuen Methoden der Diagnostik und Therapie. Die aktuellen Arbeiten beschäftigen sich mit der Identifizierung und Charakterisierung von Molekülen der Amöben, die für die Pathogenese verantwortlich sind, und mit der Genom-Organisation der Amöben, insbesondere dem Vergleich zwischen *E. histolytica* und *E. dispar*. Epidemiologische und klinische Studien werden in Zusammenarbeit mit dem Medical College von Hué, Vietnam, durchgeführt. Ein Impfstoff wird entwickelt, dessen erste Prüfungen im Tierversuch bereits erfolgreich verlaufen sind.

Die Erforschung der hämorrhagischen Fiebertoren hat sich zu einem weiteren Schwerpunkt des Instituts entwickelt. Untersuchungen betreffen die molekularen Replikationsmechanismen des Lassavirus, die Verbreitung des Virus in Westafrika und Mechanismen der Pathogenese des Lassa-Fiebers. Neue diagnostische Methoden für hämorrhagische Fiebertoren werden erprobt und in der Diagnostik eingesetzt. Die Abteilung für Virologie des BNI, die in das europäische Netzwerk für importierte Virusinfektionen eingebunden ist, ist Anlaufpunkt für die Diagnostik der Fiebertoren für Deutschland und mehrere europäische Staaten. Dr. Stefan Günther koordiniert ein Netzwerk der europäischen Labore der höchsten biologischen Sicherheitsstufe.



AIDS-Forschung hat eine lange zurückreichende Geschichte am BNI, da bereits 1982 die ersten Patienten mit den damals „exotischen“ Folgeinfektionen am BNI behandelt wurden. In den Abteilungen Pathologie und Virologie werden die Verteilung des HIV im lymphatischen Gewebe, die Verbreitung des Virus nach Infektion über die Schleimhäute und die Bildung neutralisierender Antikörper gegen das Glykoprotein gp120 untersucht. Die Quantifizierung der Viren und der virusproduzierenden Zellen im lymphatischen Gewebe zeigen, dass auch in asymptomatischen Patienten im Lymphknoten eine Virusreplikation stattfindet und dass selbst unter hochaktiver antiretroviraler Therapie das Virus jahrelang persistiert und sogar repliziert. Diese Ergebnisse haben direkte Bedeutung für die Festlegung der notwendigen Intensität und Dauer der Therapie. Ein von der Europäischen Union finanziertes Konsortium von Wissenschaftlern aus mehreren europäischen Ländern wird von Prof. Racz geführt, und arbeitet über neue Wege der Impfung gegen HIV.

### Kooperative Forschung in den Tropen

Das BNI führt zahlreiche Forschungsprojekte in den Tropen durch, mehrere haben zu dauerhaften Partnerschaften geführt. Das **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)** ist die prominenteste Kooperation, ein gemeinsames Projekt des BNI und der Medizinischen Fakultät der Universität Kumasi, Ghana. Durch einen Staatsvertrag zwischen der Freien und Hansestadt Hamburg und der Republik Ghana wurde 1997 die Errichtung des KCCR vereinbart. Die Grundidee bei der Durchführung von Forschungsprojekten ist die Kooperation. Alle wissenschaftlichen Projekte werden gleichberechtigt von einem Mitarbeiter des Tropeninstituts und einem ghanaischen Wissenschaftler geleitet. Das KCCR soll sich langfristig zu einem Zentrum der internationalen Zusammenarbeit entwickeln, denn auch Wissenschaftler anderer Institutionen sind eingeladen, zusammen mit ghanaischen Partnern dort Forschungsprojekte durchführen. Das KCCR ist bemüht, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern, Ärzten und Wissenschaftlern die Weiterbildung und internationalen Austausch zu ermöglichen. Gleichzeitig werden im Rahmen der Forschungsprojekte Stellen für ghanaische Wissenschaftler geschaffen.

Das KCCR hat sich in den letzten 2 Jahren stark vergrößert, es beschäftigt inzwischen über 80 feste Angestellte und bis zu 130 Zeitkräfte, von denen die meisten aus Projektmitteln finanziert werden. Das KCCR führt selbst keine Forschungsarbeiten durch, sondern bietet die Infrastruktur für die Durchführung von Projekten. Im Jahr 2003 wurden die Bauarbeiten für ein Ensemble von eigenen Gebäuden des KCCR beendet, die mit Mitteln der Volkswagen-Stiftung, der Träger in Bonn und Hamburg und der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg errichtet worden waren. Am 13.11.2003 erfolgte die feierliche Einweihung.

Andere langfristige Kooperationsprojekte mit offiziel-

len Vereinbarungen werden mit der Medizinischen Fakultät der Universität von Hué, Vietnam, dem Central Drug Research Institute in Lucknow, Indien, und mit dem Uganda Virus Research Institute in Entebbe durchgeführt.

### Ereignisse 2002 und 2003

Eine Chronik der Ereignisse der Zeit dieses Berichtes ist im Anhang zu finden. Herausragend und von großer Bedeutung für die Zukunft des BNI war die Evaluierung durch eine Begutachtungskommission des Senates der Leibniz-Gemeinschaft. Evaluierungen hatten davor in 1985 und 1996 stattgefunden. Die Kommission hatte eine überaus umfangreiche Dokumentation der Arbeit des BNI erhalten und kam zur Begutachtung am 25. und 26. Juni 2002 ins BNI. Die **Evaluierung** wurde am 1. April 2003 mit der Verabschiedung der Stellungnahme des Senates abgeschlossen. Der Senat stellt fest, dass *„die Forschung des BNI in wesentlichen Arbeitseinheiten als sehr gut, zum Teil hervorragend eingeschätzt wird, für die klinische Abteilung sollte dieser Stand ebenfalls angestrebt werden“* [.....] *„Die Nachwuchsförderung ist beispielgebend. Die Arbeitsergebnisse des BNI treffen national und international auf hohe fachliche Resonanz, [.....]“* Als Konsequenz wird empfohlen, *„das BNI angesichts seiner insgesamt hervorragenden Leistungen in der Forschung nachhaltig besser auszustatten.“* [.....] *„Es sollten alle Möglichkeiten genutzt werden, das BNI als Kompetenzzentrum für den Bereich Infektionsbiologie zu stärken und die Mittelausstattung für die Forschung zu verbessern.“* Das BNI hofft nun, mit diesem so positivem Votum langfristig eine Verbesserung seiner zu knappen Ausstattung zu erreichen.

### Identifizierung des SARS Coronavirus

Während der SARS-Epidemie im Frühjahr 2003 war die Abteilung für Virologie Mitglied eines von der WHO geführten internationalen Netzwerkes von Laboratorien. Als ein Virus von einem Patienten mit SARS am Institut für Virologie der Universität Frankfurt angezüchtet wurde, erhielt das BNI eine Probe zur molekularen Analyse. In der Abteilung für Virologie des BNI war gerade eine neue Methode etabliert worden, mit der auch unbekannte Viren durch PCR mit degenerierten Primern identifiziert werden konnten. Diese Methode bestand ihre Probe bei der Analyse des unbekanntes Virus. Die PCR für das vermutete Paramyxovirus blieb negativ, aber mit Primern gegen das Gelbfieberevirus Polymerase-Gen konnten Sequenzen des neuen Virus amplifiziert werden, die von einem unbekanntes Coronavirus stammten. Diese Identifizierung des Virus erfolgte in einem Kopf-an-Kopf-Rennen mehrerer Labors, die mit unterschiedlichen Testverfahren nach dem neuen Virus suchten. Die Ergebnisse wurden gleichzeitig mit den CDC in Atlanta und der Universität Hongkong publiziert. Innerhalb von 2 Tagen konnten die Virologen eine sensitive PCR für das SARS

Coronavirus etablieren und validieren, die damit als erste – und für einige Zeit einzige – Nachweismethode für das Virus frei verfügbar war. Diese Methode wurde nicht patentiert, sondern das Testprotokoll auf der BNI-Homepage sofort im Internet publik gemacht. Dies ermöglichte anderen Instituten schon zu Beginn der Ausbreitung von SARS den Nachweis des Virus. Eine positive Kontrollpräparation wurde vom BNI kostenlos zur Verfügung gestellt und von mehr als 400 Instituten weltweit angefordert. Die Zeitschrift *Nature* hat dieser Etablierung ein eigenes „News Feature“ gewidmet (*Nature* 423, 114; 2003). Der Test wurde gemeinsam mit der Firma artus, einer Ausgründung aus dem BNI, zu einem Testkit entwickelt, der am 14. April, einen Tag, bevor die WHO offiziell das Virus als Erreger von SARS anerkannte, auf den Markt kam.

Das große öffentliche Interesse führte von März bis September 2003 zu einer enormen Mehrbelastung des Instituts, bis zu 300 SARS-bezogene telefonische Anfragen pro Tag blockierten im April 2003 die Ambulanz und das Reisemedizinische Zentrum. Die Klinische Abteilung bekam 74 Verdachtsfälle zugewiesen, bei keinem wurde der Verdacht bestätigt. Die Diagnostik hatte etwa 350 Proben zu testen, viele kamen von außerhalb Deutschlands.

Wiederholt musste das BNI seine Kapazität als diagnostisches Zentrum für hochkontagiöse Erreger zur Verfügung stellen. Sie erhielt wiederum Proben zur diagnostischen Abklärung von tropischen Virusinfektionen aus verschiedenen Ländern. Auf Anforderung der WHO nahm Dr. Hinrich Sudeck, Oberarzt der klinischen Abteilung an der Bekämpfung des Ebola-Ausbruchs in der Demokratischen Republik Kongo teil.

Das Institut empfing wiederum eine Reihe von hochrangigen Besuchern. Frau Ulla Schmidt, Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung kam eigens nach Hamburg, um das BNI kennenzulernen. Der Senator für Umwelt und Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg, Peter Rehaag, besuchte das BNI im Januar 2003.

### Bautätigkeiten

Nach dem erfolgreichen Vollendung der Bauten in Kumas werden weiter Bauarbeiten in Hamburg folgen. Für die Zukunft des BNI entscheidend ist die Erstellung des **Erweiterungsbaues** auf dem Gelände des Tierhauses. Die große Enge im historischen Schumacherbau von 1914 und die Knappheit an Flächen in Sicherheitslabors gefährden bereits den Beginn neuer Projekte und erlauben eigentlich keine weitere Einwerbung von Drittmitteln. In den ersten Jahrzehnten der BNI-Geschichte haben hier weniger als 80 Mitarbeiter gearbeitet, heute sind es etwa 350.

Dem BNI war für den Bau ein Budget von 19,68 Mio Euro bewilligt worden. Da der Erweiterungsbau an prominenter Stelle des Hafenrandes hoch oben am Elbufer stehen wird, musste ein Architektenwettbewerb durchge-

führt werden. Ausgewählt wurde vom Preisgericht im März 2002 der Entwurf von Frau Susanne Gross des Kölner Büros Kister, Scheithauer und Gross. Nun begann eine lange Planungsphase mit wöchentlichen Treffen, um den Bau optimal und budgetgerecht zu gestalten. Da es sich um das erste Labor der Stufe 4 handelt, da je in Deutschland gebaut wurde, waren insbesondere zahlreiche Sicherheitsauflagen von Feuerwehr und Behörden zu beachten. Als besondere Schwierigkeit ergab sich, dass 17 m unter dem Gelände das 140 Jahre alte Hauptentwässerungssiel der Innenstadt liegt, das bei Bauen nicht gefährdet werden darf. Die prophylaktischen Sicherungsmaßnahmen hätten bis zu 2 Mio Euro gekostet, eine Summe, um die das Budget nicht erhöht werden konnte. Daher musste das Gebäude umgeplant und eines der unterirdischen Stockwerke gestrichen werden. Dies ist überaus bedauerlich, ist dieser Erweiterungsbau doch die einzige Erweiterungsmöglichkeit darstellt, die das BNI jemals haben wird. Wir hoffen nun, dass der Bau im Juli 2004 beginnen kann und dass das Gebäude im Frühjahr 2006 bezugsfertig sein wird, fast 2 Jahre später als ursprünglich geplant.

Parallel sind die Planungen für den **Ausbau der Infektionsstation** zu einer Quarantäne-Einheit für Patienten mit hochkontagiösen Infektionen wie Ebola- oder Lassa-Fieber abgeschlossen. Mit dieser Einheit wird das BNI seiner Rolle als ein nationales Behandlungszentrum für diese tropischen Infektionen gerecht.

### Finanzen

Wiederum blieb das BNI in 2002 und 2003 auf Grund der schwierigen finanziellen Lage der öffentlichen Haushalte von Sparmaßnahmen nicht verschont. Es musste 2002 und 2003 jeweils 1,5% seiner Stellen abbauen mit entsprechender Kürzung der Mittel, erhielt allerdings ab 2003 eine zusätzliche Wissenschaftlerstelle für Pathologie. Personal- und Betriebsmittel wurden ansonsten überrollt. Außerdem führte das BNI wie in jedem Jahr 2,5% seines Gesamtetats an die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ab, 246.000 Euro in 2003. Da dieser Betrag aber nur aus flexiblen Titeln entnommen werden kann, betrifft dies überproportional die Grundausstattung für wissenschaftliches Personal und für Sachmittel. Im Gegenzug hat das Institut die Möglichkeit, bei der DFG auch auf seinen Hauptarbeitsgebieten Anträge zu stellen. Diesem Instrument des Wettbewerbs um Forschungsgelder hat sich das BNI wiederum mit Erfolg gestellt. Im Ranking aller deutschen Institute – ungeachtet ihrer Größe – nach der Mitteleinwerbung bei der DFG erhielt das BNI für die Jahre 1999 – 2001 den 40. Platz unter mehr als 400 Instituten. Wegen der knapper werdenden Mittel gibt es Wettbewerb auch innerhalb des BNI: die Mittel für die Arbeitsgruppen werden nach Leistungen, gemessen an Publikationsaktivität und Drittmittelinwerbung, verteilt. Im Jahr 2002 wurden insgesamt 3,54 Mio. Euro an Drittmitteln eingeworben, ein Rekord in der Geschichte des BNI. Bemerkenswert ist der Erfolge von Prof. Racz, ein zweites

europäisches Konsortium mit 8 Partner-Institutionen zu etablieren.

Die Mittelknappheit des BNI wurde noch verstärkt durch die Entwicklungen im Gesundheitssystem: durch die allgemeinen Einsparungen nahm das BNI durch seine Diagnostik 11% weniger ein. Da diese Einnahmen aber im Budget des Institutes eingeplant sind, standen dem BNI entsprechend weniger Mittel zur Verfügung. Bei einer angenommenen jährlichen Kostensteigerung von nur 1% für Personal- und Sachmittel hatte im Jahre 2003 das BNI 581.000 Euro weniger Mittel zur Verfügung als 1998.

Wegen der bewiesenen diagnostischen Kompetenz des BNI bewilligte das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung dem BNI eine Arbeitsgruppe für die Weiterentwicklung der schnellen molekularen Diagnostik. Dies war gut angelegtes Geld, den diese Gruppe war zusammen mit der Abteilung für Virologie ein Jahr später erfolgreich bei der Suche nach dem SARS Coronavirus.

### Personalia

Prof. Manfred Dietrich ging am 1.12.2002 nach mehr als 26jähriger Tätigkeit als Leiter der Klinischen Abteilung des BNI in den Ruhestand. Sein Nachfolger ist Prof. Gerd-Dieter Burchard, der vorher Oberarzt am Tropeninstitut in Berlin war. Prof. Burchard war früher Oberarzt an der Klinischen Abteilung des BNI und an der Universität Tübingen, danach Wissenschaftler am BNI gewesen, zugleich langjähriger Sekretär der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit. PD Dr. Achim Hoerauf erhielt den Ruf den Lehrstuhl für Parasitologie der Universität Bonn und verließ das BNI im August 2003. Seine Arbeitsgruppe blieb noch bis zum Jahresende im BNI, um wissenschaftliche Projekte beenden zu können. PD Dr. Bertam Müller-Myhsok nahm einen Ruf auf eine Arbeitsgruppenleiterstelle (C3-Äquivalent) am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München an. Mir wurde 2002 die Leitung des Instituts für Immunologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf übertragen.

Drei neue Arbeitsgruppen zur Malariaforschung wurden eingerichtet: Dr. Volker Heussler (vorher an der Universität Bern) begann im Januar 2002 mit seinen Arbeiten zur Leberphase der Plasmodieninfektion. Dr. Tim-Wolf Gilberger, nach seiner Dissertation am BNI Inhaber des renommierten Emmy-Noether-Stipendiums der DFG, kehrte nach 3 Jahren am Walter-und-Eliza-Hall Institut in Melbourne ans BNI zurück, um über Proteintransport in infizierten Erythrozyten zu forschen. Dr. Mo Klinkert kam von der Universität Tübingen ans BNI, sie wird Forschungen zu einem Impfstoff gegen Plasmodien durchführen.

### Anerkennung

Die Arbeiten der Mitglieder des BNI wurden 2002 und 2003 wieder mit Anerkennungen und Auszeichnungen gewürdigt. PD Dr. Achim Hoerauf erhielt als drittes BNI-Mitglied den Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Die Rufe für A. Hoerauf und B. Müller-Myhsok sind eine Anerkennung der erfolgreichen Arbeiten am BNI, auch wenn sie leider zum Verlust dieser erfolgreichen Wissenschaftler führten. Dr. Christian Drosten und Dr. Stefan Günther erhielten den Preis der Werner-Otto-Stiftung für die Identifizierung des SARS-Coronavirus. Dr. Klara Tenner-Racz und Prof. Paul Racz waren Ehrenpräsidenten des Deutschen AIDS-Kongresses 2003 in Hamburg.

### Danksagung

Am 2. März 2003 starb Prof. Erich Mannweiler, Leiter der Abteilung Bakteriologie und Serologie des BNI von 1969 bis 1993. Prof. Mannweiler hat die parasitologische Diagnostik des BNI aufgebaut und das BNI zum Ansprechpartner in parasitologischer Diagnostik gemacht. In den Jahren vor und nach seiner Pensionierung hatte er sich zum Historiker des BNI entwickelt und nach langen Recherchen eine umfangreiches Werk über die Geschichte des BNI in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verfasst. Das BNI ist im zu großem Dank verpflichtet und wird ihn vermissen.

Einige Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates des BNI schieden turnusgemäß aus. Die Professoren Roy Anderson, Bruno Gryseels, Rainer Laufs, Eric Ottesen und Dietmar Richter waren Mitglieder seit 1996. Sie haben dem BNI und mir selbst in schwierigen Zeiten mit Rat und Tat beigestanden, das Institut und ich besonders sind ihnen für die Zeit und Mühe dankbar, die sie dem Vorankommen des BNI gewidmet haben. Als neue Mitglieder des Beirates wurden Frau Professor Angelika Vallbracht und Professor Thomas Hünig vom Kuratorium bestimmt und von der Behörde berufen.

Den Trägern des BNI, der Behörde für Umwelt und Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg und dem Bundesministerium für Gesundheit sei an dieser Stelle für ihr Engagement und ihre großzügige Unterstützung des BNI gedankt. Der Vereinigung der Freunde des Tropeninstitutes e.V. soll für die großzügige Unterstützung gedankt werden, die aus privaten Spenden stammt. Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes danke ich für die gemeinsam erbrachte Leistung.

Hamburg, April 2004

Bernhard Fleischer

## Preise für Mitglieder des BNI 2002 und 2003

### Auszeichnungen 2002

PD Dr. Achim Hörauf

*Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für  
Hygiene und Mikrobiologie*

### Auszeichnungen 2003

Dr. Christian Drost, Dr. habil. Stephan Günther

*Preis der Werner Otto Stiftung zur Förderung  
der medizinischen Forschung, Hamburg*

Dr. Manuel Friese

*Medac-Promotionspreis für Immunologie,  
Freundes- und Förderkreis Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf*

Dr. Klara Tenner-Racz, Prof. Dr. Paul Racz

*Ehrenpräsidenten des 9. Deutschen und  
14. Österreichischen AIDS Kongresses*

### Berufungen

PD Dr. Achim Hörauf (2003)

*Lehrstuhl für Parasitologie (C4), Universität Bonn*

### Habilitationen und Erlangung der Venia legendi an der Universität Hamburg

Dr. med. habil. Peter Borowski

Dr. med. habil. Stephan Günther

Dr. rer. nat. habil. Ute Willhoeft

PD Dr. Norbert Brattig

### Doktorandenpreis der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

Dr. rer. nat. Rosa Herbst (2002)

Dr. med. Tanja Ihle (2003)

---

# Parasitology Section

**Selected Scientific Projects**  
**Ausgewählte wissenschaftliche Projekte**

## Parasitology Section

### Chairman's Summary

The Parasitology Section constitutes the largest section of the institute. It combines the Department of Molecular Parasitology, the Department of Biochemistry and a number of research groups, working on various parasites of medical importance. Emphasis was given to amoebiasis, leishmaniasis and malaria, three parasitic diseases with high impact on morbidity and mortality in most tropical and subtropical countries (selected projects are described in the following reports).

Work on amoebiasis was performed in the Department of Molecular Parasitology. As part of an international consortium to sequence the *Entamoeba histolytica* genome, members of the department have participated in various projects. These included the analysis of RNA splicing, genetic comparisons between *E. histolytica* and the closely related but nonpathogenic species *E. dispar*, and characterization of cysteine proteinases. The latter constitutes a major pathogenicity factor, which is responsible for the extraordinary high capacity of *E. histolytica* to destroy human tissues. Interestingly, the *E. histolytica* genome was found to contain at least 30 different cysteine proteinase genes, some of which are absent in *E. dispar* (Iris Bruchhaus). In addition to genomic research, comprehensive studies on the epidemiology and treatment of *E. histolytica* infections have been performed in close collaboration with the Medical College and the Central Hospital in Hué, Vietnam. These activities led to new recommendations on the treatment of amoebiasis (Jörg Blessmann). Moreover, work has been continued on the development of an amoebiasis vaccine. On the basis of gram negative bacteria expressing *E. histolytica* antigens via the type III secretion pathway, an oral vaccine was generated, which was able to confer a considerable degree of protection against amoebic liver abscess in laboratory animals (Hannelore Lotter).

Various groups of the Parasitology Section have participated in *Leishmania* research. Iris Bruchhaus and co-workers performed a comprehensive proteome analysis in order to follow changes in the protein profile during *Leishmania* stage conversion from the extracellular promastigote form present in the insect vector to the amastigote form present in human macrophages. The group of Joachim Clos has applied functional genetics to identify several genes that have an impact on the species-specific tropism of *Leishmania* spp. Using the same strategy, genes responsible for drug resistance of *L. donovani* and *L. infantum* were isolated. In addition, a novel *L. donovani* gene was found that governs re-entry into the cell cycle after growth arrest and suppresses virulence *in vivo*. The group of Martin Wiese has concentrated on *Leishmania* signal transduction pathways. They identified nine mitogen-activated pro-

tein (MAP) kinase genes in *L. mexicana* indicating that these evolutionary early divergent parasites use similar signal transduction mechanisms as higher eukaryotes. Moreover, a MAP kinase kinase homologue was identified, which is involved in flagellar assembly and length control. The potential of the encoded proteins as drug targets to treat leishmaniasis is currently investigated.

During the last few years malaria research has expanded within the institute and is currently being performed in all three sections. Within the Parasitology Section work was continued on polyamine metabolism. Using genetic approaches as well as highly selective inhibitors, it was shown that the bifunctional enzyme ornithine-S-adenosylmethionine-decarboxylase of *Plasmodium falciparum* is essential for parasite growth, suggesting that the enzyme might constitute an excellent target for antiparasitic drugs (Rolf D. Walter). Another target, the glutathion-S-transferase of *P. falciparum* was characterized by high resolution structural analysis allowing the construction of more specific inhibitors (Eva Liebau). Survival of intracellular parasites depends on their ability to circumvent apoptosis of the host cell. Using the rodent parasite *P. berghei* as a model system Volker Heussler and co-workers investigated survival strategies of *Plasmodium* parasites in hepatocytes from entry of sporozoites to the release of merozoites. In course of their ongoing studies they could show that during the first two days of infection the parasite protects host cells from apoptosis, whereas it induces apoptosis on the third day followed by the release of merozoites. The process of *Plasmodia* host cell invasion involves an array of proteins located in specialized exocytic organelles of the parasite. These proteins are involved in recognition, adhesion, and active invasion of host cells. Using knock-out technology, the newly established group headed by Tim Gilberger will focus on two aspects of *P. falciparum* erythrocyte invasion: (i) Identification and characterization of new determinants of cell invasion and (ii) protein trafficking and sorting of proteins to their subcellular location.

Apart from protozoan research, field studies were performed to characterize insect vectors that are responsible for onchocerciasis transmission in South-Tanzania. This work will clarify whether vector control in addition to drug treatment is more suitable for onchocerciasis eradication in this endemic area (Andreas Krüger).

The two service units located within the Parasitology Section, the Electron Microscopy Unit and the DNA Sequencing Unit have proven to be of great help for many of the research groups, which is documented by the large number of investigations that have been performed in the two units.

Egbert Tannich



## Zusammenfassung des Sprechers

Die Sektion Parasitologie stellt die größte Sektion des Instituts dar. Sie umfasst die Abteilung für Molekulare Parasitologie, die Abteilung für Biochemie sowie verschiedene Arbeitsgruppen, die über unterschiedliche medizinisch bedeutsame Parasiten arbeiten. Schwerpunkte waren Arbeiten zur Amöbiasis, Leishmaniasis und Malaria, drei der wichtigsten Humanparasitosen mit erheblichem Einfluss auf Morbidität und Mortalität in vielen tropischen und subtropischen Ländern (ausgewählte Projekte sind in den folgenden Beiträgen dargestellt).

Die Arbeiten zur Amöbiasis wurden in der Abteilung für Molekulare Parasitologie durchgeführt. Als Teil eines Konsortiums zur Sequenzierung des *Entamoeba histolytica* Genoms haben Mitglieder der Abteilung verschiedene Projekte durchgeführt. Diese umfassten die Analyse des RNA-Spleißens, genetische Vergleiche zwischen *E. histolytica* und der nah verwandten aber apathogenen Spezies *E. dispar*, sowie die Charakterisierung von Cystein-Proteinasen. Letztere stellen einen der Hauptpathogenitätsfaktoren dar, welcher für die außergewöhnlich starke gewebszerstörende Aktivität der Amöben verantwortlich ist. Interessanterweise wurden im Genom von *E. histolytica* mindestens 30 verschiedene Gene für Cystein-Proteinasen gefunden, von denen einige in *E. dispar* fehlen (Iris Bruchhaus). Zusätzlich zur Genomforschung wurden in enger Zusammenarbeit mit dem Medical College und dem Zentralkrankenhaus von Hué in Vietnam umfangreiche Arbeiten zur Epidemiologie und Behandlung von *E. histolytica* Infektionen durchgeführt, wobei neue Empfehlungen zur Behandlung der Amöbiasis erarbeitet werden konnten (Jörg Blessmann). Darüber hinaus wurde die Entwicklung einer Amöbiasisvakzine fortgeführt (Hannelore Lotter). Auf der Grundlage gram-negativer Bakterien, die bestimmte *E. histolytica*-Antigene über den Typ-III-Sekretionsweg exprimieren, wurde eine orale Vakzine generiert, die in Labortieren einen ausgezeichneten Schutz vor Amöbenleberabszessen bewirkt.

Verschiedene Gruppen der Sektion Parasitologie haben sich der Forschung an Leishmanien gewidmet. Iris Bruchhaus und Mitarbeiter führten umfangreiche Proteomanalysen durch, um Änderungen des Proteinprofils zu studieren, die während der Umwandlung des Parasiten von der extrazellulären Form in der Überträgermücke zur intrazellulären Form im Makrophagen des Menschen auftreten. Unter Verwendung funktioneller Genetik hat die Gruppe um Joachim Clos verschiedene Gene identifiziert, die den Spezies-spezifischen Tropismus von Leishmanien beeinflussen. Darüber hinaus wurden mit derselben Strategie verschiedene Gene isoliert, die für Medikamentenresistenz von *Leishmania donovani* und *L. infantum* verantwortlich sind. Zusätzlich wurde ein neues Gen identifiziert, das den Zellzyklus beeinflusst und die Virulenz der Leishmanien in vivo unterdrückt. Die Gruppe um Martin Wiese hat Arbeiten zum Signaltransduktionsweg von Leishmanien durchgeführt. Insgesamt konnten 9 MAP-Kinasen in *L. mexicana* identifiziert werden, was vermuten lässt, dass dieser evolutionär relativ frühe Organismus ähnliche Transduktionsmechanismen verwendet wie

höhere Eukaryonten. Zusätzlich wurde eine Map-Kinase-Kinase identifiziert, die an der Organisation der Flagelle und der Längenkontrolle beteiligt ist. Ob diese Kinasen geeignete Zielstrukturen für die medikamentöse Behandlung von Leishmanien darstellen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Während der vergangenen Jahre wurde die Malariaforschung am BNI weiter ausgebaut und wird gegenwärtig in allen drei Sektionen des Instituts durchgeführt. Innerhalb der Sektion Parasitologie wurden frühere Arbeiten zum Polyaminstoffwechsel fortgeführt. Unter Verwendung genetischer Ansätze sowie hoch selektiver Inhibitoren konnte gezeigt werden, dass das bifunktionelle Enzym Ornithin-S-Adenosylmethionin-Decarboxylase von *Plasmodium falciparum* essentiell für das Wachstum des Parasiten ist und somit vermutlich ein exzellentes Zielmolekül für antiparasitäre Medikamente darstellt (Rolf D. Walter). Eine andere Zielstruktur, die Glutathion-S-Transferase konnte durch hochauflösende Strukturanalyse weiter charakterisiert werden, wodurch die Herstellung spezifischerer Inhibitoren ermöglicht wird (Eva Liebau). Das Überleben intrazellulärer Parasiten ist abhängig von ihrer Fähigkeit, den programmierten Zelltod, die Apoptose von Wirtszellen zu verhindern. Unter Verwendung des Maus-Malaria-Parasiten *P. berghei* als Modellsystem haben Volker Heussler und Mitarbeiter die Überlebensstrategien von Plasmodien während der Entwicklung vom Sporozoiten zum Merozoiten in Hepatozyten untersucht. Dabei konnten sie zeigen, dass während der ersten beiden Tage der Infektion, der Parasit die Wirtszelle vor Apoptose schützt, während anschließend die Apoptose eingeleitet wird und reife Merozoiten freigesetzt werden. Der Prozess der Zellinvasion durch Plasmodien umfasst eine Anzahl unterschiedlicher Proteine, die in spezialisierten Organellen lokalisiert sind. Diese Proteine sind beteiligt an der Erkennung, Adhäsion und aktiven Invasion der Wirtszelle. Unter Verwendung der „Knock-out“-Technologie plant die neu etablierte Gruppe um Tim Gilberger zwei Aspekte der Erythrozyteninvasion durch *P. falciparum* zu untersuchen. Zum einen sollen neue Determinanten der Wirtszellinvasion ermittelt und zum anderen die Mechanismen des Proteintransportes zum Zielort charakterisiert werden.

Neben den rein protozoologischen Arbeiten wurden außerdem Feldstudien durchgeführt, um diejenigen Vektoren zu charakterisieren, die für die Übertragung der Onchozerkose in einem umschriebenen Gebiet im Süden von Tansania verantwortlich sind (Andreas Krüger). Die Arbeiten sollen helfen die Frage zu klären, ob Vektorkontrolle zusammen mit medikamentöser Therapie besser zur Eliminierung der Onchozerkose in diesem Endemiegebiet geeignet ist.

Die beiden in der Sektion Parasitologie angesiedelten Serviceeinheiten, die Elektronenmikroskopie und die DNA-Sequenzierereinheit, haben sich als besonders hilfreich für die Umsetzung der verschiedenen Forschungsaktivitäten erwiesen, was unter anderem durch die große Zahl an durchgeführten Untersuchungen deutlich wurde.

Egbert Tannich

## Parasitology Section

### Department of Molecular Parasitology

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Egbert Tannich, Head\*  
Dr. Jörg Blessmann\*  
PD Dr. Iris Bruchhaus\*  
Dr. Frank Ebert\*  
Dr. Andreas Krüger\*  
Dr. Hannelore Lotter\*  
Dr. Ute Wilhöft

#### Technical Staff

Sebastian Horstmann  
Kerstin Krausz\*  
Claudia Margraff  
Susann Ofori\*  
Heidrun von Thien\*

#### Doctoral / Graduate Students

Felix Asche  
Meike Bente\*  
Eduardo Campos-Góngora  
Sassia Touzni

#### Visiting Scientists

Peter Lackner, Universität Innsbruck, Österreich  
Dr. Bertha T.A. Maegga, Tanzania  
Dr. Rory Post, London, England

#### Laboratory Bruchhaus

PD Dr. Iris Bruchhaus\*

#### Technical Staff

Ina Hennings\*  
Maike Schwerdfeger  
Britta Weseloh

#### Doctoral/Graduate Students

Meike Bente  
Simone Harder\*  
Kerstin Isermann\*  
Nicolas Nowak  
Jörn Tolstrup\*

### Department of Biochemical Parasitology

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Rolf D. Walter, Head\*  
Dr. Zita Krnajski  
PD Dr. Eva Liebau\*  
Dr. Kai Lüersen\*  
Prof. Dr. Justus Schottelius\*

#### Visiting Scientists

Dr. Ilia Bankov, Sofia, Bulgaria  
Prof. Dr. Braam Louw, Pretoria, South Africa  
Prof. Dr. Rentala Madhubala, New Delhi, India  
Dr. Sushma Rathaur, Varanasi, India  
Dr. Arvind Srivastava, Lucknow, India  
MSc Rositsa Jordanova, Sofia, Bulgaria  
MSc Gordon Wells, Pretoria, South Africa  
MSc Georgi Radaslavov, Sofia, Bulgaria

#### Doctoral / Graduate Students

Robin Das Gupta\*  
Nashya Haider\*  
Tanja Ihle  
Svenja Meierjohann  
Ingrid Müller\*  
Carsten Wrenger  
**Technical Staff**  
Bärbel Bergmann\*  
Marie-Luise Eschbach\*  
Christine Langer

#### Laboratory Dr. Kai Lüersen

Dr. Kai Lüersen\*

#### Technical Staff

Silke van Hoorn\*

#### Doctoral / Graduate Students

Benjamin Abo-Dalo  
Dieudonné Ndjonka

#### Laboratory PD Dr. Eva Liebau

PD Dr. Eva Liebau\*

#### Technical Staff

Marzena Domagalski\*

#### Doctoral / Graduate Students

Caroline Ajonina\*  
Cora Burmeister\*  
Jana Höppner\*  
Silvia Haase  
Jochen Kühnl  
Alexandra Sommer

#### Laboratory Prof. Dr. Schottelius

Prof. Dr. Justus Schottelius\*

#### Doctoral / Graduate Students

Juliane Laabs\*

## Research Group Clos (Leishmaniasis I)

PD. Dr. Joachim Clos\*

### Technical Staff

Mirjam Koker\*

Manfred Krömer\*

Andrea McDonald\*

Dorothea Zander\*

### Doctoral / Graduate Students

Kohelia Choudhury\*

Linda Klaholz\*

Lan Fimmen

Katja Mellenthin

Ramona Mettler\*

## Research Group Wiese (Leishmaniasis II)

Dr. Martin Wiese\*

### Technical Staff

Eva Kinkel

Angelika Schmidt\*

Stephani Tenbreul\*

### Doctoral / Graduate Students

Florian Bengs

Daniela Kuhn\*

Juliane Langhorst

Inga Melzer\*

Anne Scholz\*

Kathrin Schuldt

Petra Wanders\*

## Research Group Heussler (Malaria I)

since 01/2002

PD Dr. Volker Heussler \*

### Technical Staff

Ulrike Fröhlke\*

### Doctoral / Graduate Students

Stefanie Bolte\*

Gunnar Müller\*

Sebastian Horstmann\*

Claudia van de Sand\*

## Research Group Gilberger (Malaria II)

since 10/2003

Dr. Tim-Wolf Gilberger\*

### Scientific Staff

Dr. Zita Krnajsiki\*

### Doctoral / Graduate Students

Nicole Struck\*

### Technical Staff

Petra Plähn\*

Christine Langer\*

## Electron Microscopy Unit

Christa Schmetz\*

## Studies on the Epidemiology and Treatment of Amoebiasis in Hué, Vietnam

### Zusammenfassung

Hué, eine Stadt mit etwa 300 000 Einwohnern in Zentralvietnam, gilt als ein "hot spot" für Erkrankungen durch *Entamoeba histolytica* und insbesondere von Amöbenleberabszessen (ALA). Daher eignet sich dieser Ort in hervorragender Weise für Studien zur Epidemiologie und Behandlung von *E. histolytica*-Infektionen. Entsprechend wurden in den vergangenen Jahren in enger Zusammenarbeit mit dem Hué Medical College, dem Hué Central Hospital und dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin verschiedene Studien zu diesem Thema in Hué durchgeführt. Diese umfassten (i) die ausführliche Analyse einer Vielzahl von Fällen mit ALA, (ii) parasitologische und seroepidemiologische Feldstudien zur Prävalenz von *E. histolytica*-Infektionen, sowie (iii) vergleichende randomisierte Behandlungsstudien zur Optimierung des therapeutischen Vorgehens bei ALA und bei asymptomatischen *E. histolytica*-Infektionen.

### Summary

Hué, a city of about 300,000 inhabitants in Central Vietnam, is known as a "hot spot" for diseases caused by *Entamoeba histolytica* and in particular for amoebic liver abscess (ALA), thus representing an excellent site for studies on the epidemiology and treatment of *E. histolytica* infections. Accordingly, during the last few years, various studies on this topic have been performed in Hué in close collaboration between the Hué Medical College, the Hué Central Hospital and the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine. These comprised (i) a comprehensive retrospective analysis of large numbers of ALA cases, (ii) parasitological and seroepidemiological surveys on the prevalence of *E. histolytica* infection as well as (iii) comparative randomized treatment trials to optimize the therapeutic regimen for ALA and for asymptomatic *E. histolytica* infection.

### Introduction

*Entamoeba histolytica*, the causative agent of human amoebiasis, is endemic in most tropical and subtropical countries and is considered responsible for millions of cases of dysentery and liver abscess each year. Despite its medical importance there is a considerable lack of knowledge about the epidemiology of the parasite. The recent identification of *Entamoeba dispar* as a separate but nonpathogenic species, which is morphologically indistinguishable from *E. histolytica* has called into question most of the earlier data on the worldwide prevalence of *E. histolytica* and its importance as a hu-

man pathogen. Accordingly, the World Health Organization has recommended reinforced efforts for reassessment of the epidemiology and treatment of amoebiasis. In this regard we have performed a series of studies in Hué in Central Vietnam. Hué is the third largest city of Vietnam and the capital of the province Thua Thien Hué (TT Hué) (Fig. 1). In recent years, the region around Hué City has been identified as an area of extraordinary high incidence for amoebic liver abscess (ALA). Several hundred cases of ALA are treated in the Central Hospital of Hué every year, and a large proportion of the population is considered infected with *E. histolytica*. Thus, Hué represents an excellent site for studies on the epidemiology and treatment of amoebiasis.

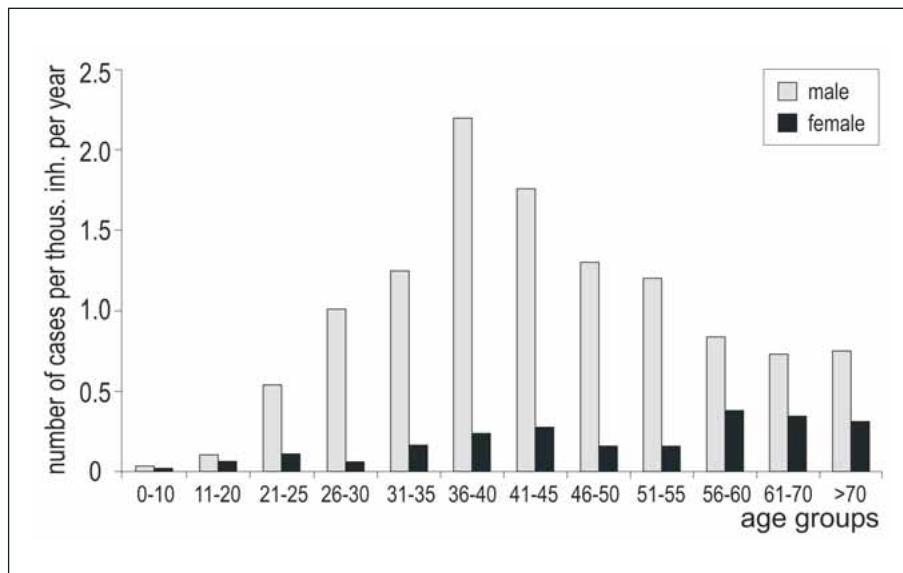


**Figure 1:** The province of Thua Thien Hué in Vietnam and its nine districts. This province is located between the border to Laos and the South China Sea and is flanked by the provinces Quang Tri and Quang Nam.

### Project Description and Results

#### Epidemiology of Amoebic Liver Abscess

To obtain more precise data on the epidemiology of amoebic liver abscess (ALA) the hospital charts of all ALA patients admitted to the Central Hospital of Hué between 1900 and 1998 were analysed. This 8 years period was chosen as it represents the time span when the Central Hospital of Hué was the only medical care unit within the whole province of TT Hué where ultrasound was available. As ALA treatment in Central Vietnam is generally performed by a combination of abscess puncture and metronidazole therapy, the vast majority of suspected ALA cases from the various parts of the province were usually sent to the Central Hospital of Hué. Only less severe cases of ALA may have been treated with metronidazole alone and were not sent to the hospital. According to the hospital charts, a total of 2031 cases of ALA were identified, indicating an overall ALA incidence of at least 21 per 100,000 inhabitants per year, which to our knowledge represents the highest incidence of ALA on a regional level ever reported.



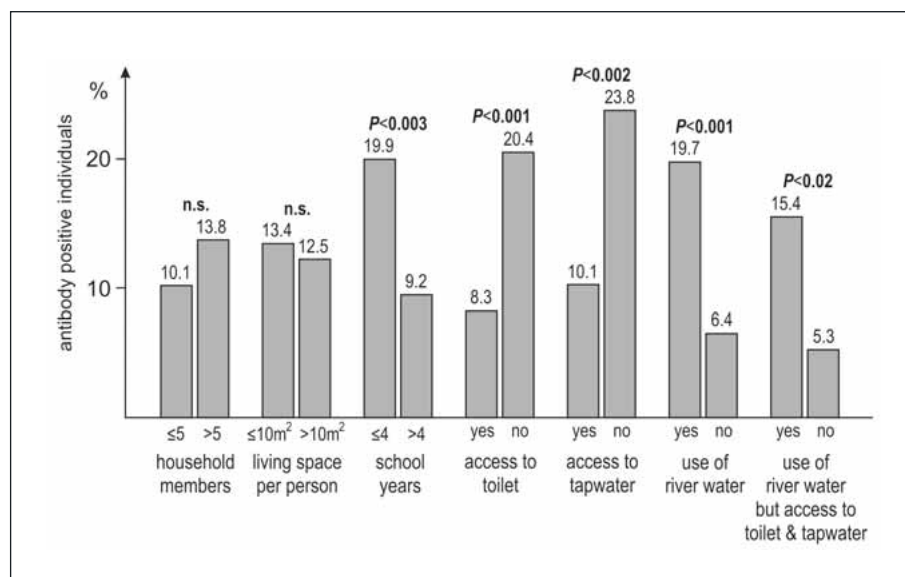
**Figure 2:** Incidence of ALA in Hué with regard to gender and age. Shown is the distribution of ALA patients in the various age groups and by sex.

However, incidence varied substantially between the various districts of TT Hué province and directly correlated with population density. The risk for ALA was significantly higher in summer and was age and sex dependent as 95% of cases were adults of which more than 80% were males (Fig. 2). Interestingly, a considerable number of patients had recurrent ALAs within the 8 years observation period suggesting that ALA does not induce long-lasting immunity.

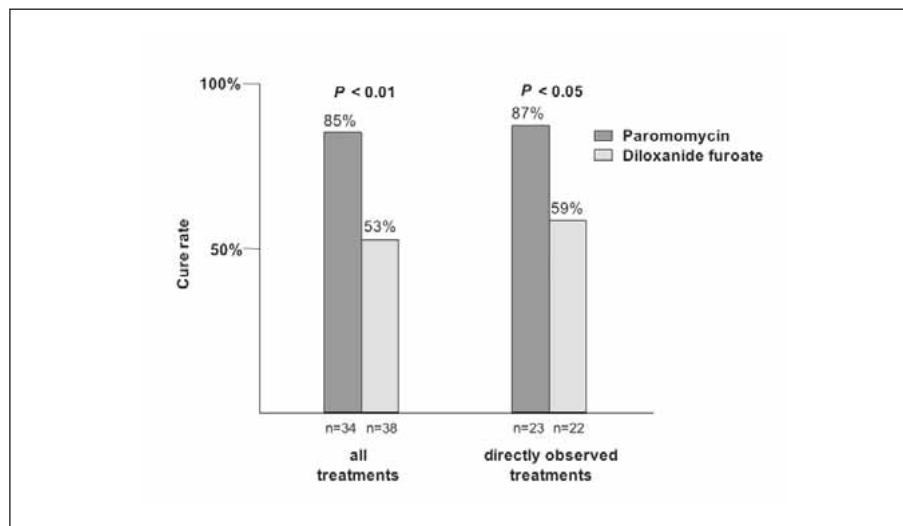
#### Epidemiology of *Entamoeba histolytica* infection

According to the results from the hospital files, Phu Cat, one of the 25 communes into which Hué City is divided, was identified as the area of highest ALA incidence. The incidence in this very remote area was calculated to comprise 106 cases per 100 000 inhabitants per year, thus being 3 times higher than the average ALA incidence for total Hué City and 5 times higher than that

of TT Hué province. Therefore, Phu Cat was chosen for a cross-sectional study on the epidemiology of *E. histolytica* infection. Adult members from a representative portion of all Phu Cat households were interviewed in order to get information about household characteristics, living conditions, personal habits and educational level. In addition, stool and serum samples were collected and analysed for intestinal parasites and anti-*E. histolytica* antibodies, respectively. Differentiation of parasites into *E. histolytica* and *E. dispar* was performed by a newly developed species specific PCR directly from fecal samples. The results revealed a considerable high prevalence of infections with orally transmitted intestinal parasites. In total, 71.4 % of individuals were infected, 41.3 % harbored at least one of the various protozoan species and 57.7 % had helminth infections. With regard to *E. histolytica*, 9.6 % of stool samples were tested positive for *E. histolytica* and 22.7% of



**Figure 3:** Correlation between anti-*E. histolytica* antibody status and household characteristics in adult residents of Phu Cat, Hué.



**Figure 4:** Efficacy of paromomycin as compared with diloxanide furoate for the treatment of asymptomatic *E. histolytica* infection.

the individuals had anti-*E. histolytica* serum antibodies. Interestingly, in contrast to the sex distribution of ALA patients, protozoan parasites including *E. histolytica* as well as anti-amoebic antibodies were significantly more prevalent in females, suggesting that gender related factors or habits are important for the outcome of *E. histolytica* infection. Analysis of household characteristics and living conditions identified low level of education, no access to a toilet or tapwater as well as the use of river water to be important risk factors for *E. histolytica* infection (Fig 3). Longitudinal follow-up of *E. histolytica* carriers revealed a considerable period of parasite persistence with a mean half-life of infection of more than 1 year, which is in good agreement with clinical observations indicating long latencies between infection with *E. histolytica* and development of ALA.

#### Treatment of Amoebiasis

The high number of ALA patients and of *E. histolytica* carriers in Hué facilitated comprehensive studies on the treatment of amoebiasis.

**Treatment of ALA.** In a prospective and randomized trial, it was investigated whether ALA can be sufficiently treated only with metronidazole or whether in addition to the application of antibiotics, puncture and removal of abscesses fluid is required, as it is necessary for bacterial abscesses. Groups of patients with ALA of 6 to 10 cm located in the right liver lobe were included. The results indicated that both therapeutic regimen are equally effective. All abscesses were cured within the observation period and there were no differences in the time-courses of clinical improvement and abscess resolution, which strongly support the concept that drug treatment alone is sufficient to cure uncomplicated ALAs.

#### Treatment of Asymptomatic *E. histolytica* Infection.

Paromomycin and diloxanide furoate are the drugs recommended for the treatment of asymptomatic *E. histolytica* infection. However, the efficacy of these medications was evaluated before the identification of *E. dispar* as a separate nonpathogenic species, which does not require treatment. To determine the efficacy of the two drugs for the treatment of *E. histolytica* specifically, a randomized, comparative study was performed in 72 asymptomatic carriers, which were identified during our surveys in Phu Cat. Thirty-four subjects were assigned to receive paromomycin and 37 sub-



jects were assigned to receive diloxanide furoate. The taking of medication was directly observed in 62 % of the subjects. Evaluation of stool samples for the presence of *E. histolytica* by fecal PCR after termination of therapy revealed a significant higher cure rate with paromomycin than with diloxanide fuorate (85% vs. 51%,  $P = 0.003$ ) (Fig. 4). The findings were similar when the comparison was limited to subjects whose regular intake of medication was directly observed. Since both drugs are well tolerated, the results support the use of paromomycin as the first line agent for treatment of asymptomatic *E. histolytica* infection.

### Selected Publications

- Blessmann J, Pham Van L, Ton Nu PA, Hao DT, Buss H, Tannich E. 2002. Epidemiology of amebiasis in a region of high incidence of amebic liver abscess in Central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 66:578-583
- Blessmann J, Tannich E. (2002). Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 347:1384
- Blessmann J, Buss H, Ton Nu PA, Dinh BT, Ngo Viet QT, Le Van A, Abd Dalla MD, Jackson TFHG, Ravdin JI, Tannich E. (2002). Real time PCR for detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in fecal samples. *J Clin Microbiol* 40: 4413-4417
- Blessmann J, Le Van A, Tannich E. (2003). Hepatic ultrasound in a population with high incidence of invasive amoebiasis: evidence for subclinical, self-limited amoebic liver abscess. *Trop Med Int Health* 8: 231-233
- Blessmann J, Ali IKM, Ton Nu PA, Dinh BT, Viet Ngo QT, Le Van A, Clark CG, Tannich E. (2003). Longitudinal study of intestinal *Entamoeba histolytica* infections in asymptomatic adult carriers. *J Clin Microbiol* 41: 4745-4750
- Blessmann J, Binh HD, Hung DM, Tannich E, Burchard GD. (2003). Treatment of amoebic liver abscess with metronidazole alone or in combination with ultrasound guided needle aspiration: a comparative prospective and randomised study. *Trop Med Int Health* 8: 1030-1034

### Funding

- Volkswagen Foundation

### Cooperating Partners

- Prof. Dr. Pham Van Linh, Dr. Le Van An, Dr. Ton Nu Phuong An, Dr. Duong Thi Hao, Dr. Dinh T. Binh, Dr. Ngo Viet Quinh Tram, Medical College University of Hué, Vietnam
- Dr. Ho Duy Binh, Dr. Duong Manh Hung, Hué Central Hospital, Vietnam
- Dr. C. Graham Clark, London School of Hygiene and Tropical Medicine, U.K.

### Investigators

- Egbert Tannich
- Jörg Blessmann
- Gerd D. Burchard
- Heidrun Buß

## Identification of stage-specific proteins in *Leishmania donovani*

### Zusammenfassung

Protozoen der Gattung *Leishmania* durchlaufen während ihres Lebenszyklus zwei klar zu unterscheidende Entwicklungsformen. Als flagellenträgende, promastigote Form findet sich der Parasit extrazellulär gelegen im Insektenvektor, während er sich nach einer Übertragung auf den Menschen oder andere Wirbeltiere, als unbegeißelte, amastigote Form intrazellulär vornehmlich in Makrophagen vermehrt. Der molekulare Mechanismus, dem die Stadiendifferenzierung unterliegt, ist noch weitestgehend unbekannt. In einer Proteomstudie, in der die Stadiendifferenzierung von *Leishmania donovani* untersucht wurde, konnten wir zeigen, dass sich das Proteinprofil der Leishmanien während der Stadiendifferenzierung verändert. Mit Hilfe der 2-dimensionalen Gelelektrophorese und anschließender Massenspektrometrie ließen sich 49 verschiedene Proteine identifizieren, die spezifisch in promastigoten oder amastigoten Leishmanien synthetisiert werden. Die meisten dieser Proteine können bestimmten funktionellen Gruppen zugeordnet werden. Diese umfassen Proteine der Stressantwort, des Zytoskeletts und der Zellmembran, des Energiemetabolismus und der Phosphorylierung, sowie des Zellzyklus und der Proliferation. Die weitere Analyse, insbesondere der Amastigoten-spezifischen Proteine soll helfen, die molekularen Mechanismus zu verstehen, die für das Überleben des Parasiten in der Wirtszelle verantwortlich sind.

### Summary

During their life-cycle protozoan parasites of the genus *Leishmania* undergo developmental changes leading from the flagellated extracellular promastigote form present in the insect vector to the amastigote form present in human or other vertebrate macrophages. The molecular basis underlying this major transformation is poorly understood so far. By a comprehensive proteome analysis we have shown considerable changes in the protein profile during *Leishmania* stage differentiation. Using two-dimensional gel electrophoresis, MALDI-TOF MS and database searches we identified 49 different proteins, which were present either in promastigote or amastigote parasites. Further studies showed that most of the stage-specific proteins fell into one or more of four categories defined by predicted function. The four categories are (i) stress response, (ii) cytoskeleton and cell membrane, (iii) energy metabolism and phosphorylation, and (iv) cell cycle and proliferation. It is anticipated, that further analysis of the newly identified amastigote-specific proteins will provide important in-

formation about the molecular mechanisms required for this unicellular eukaryote to survive within host cells.

### Introduction

*Leishmania* parasites undergo two morphologically distinct life cycle stages: amastigotes and promastigotes. Whereas amastigotes are present only in the vertebrate host, promastigotes, the developmental and infective stage, occur only in the insect vector. Following transmission, promastigotes are phagocytosed by mammalian antigen presenting cells and convert to the amastigote form, which can survive and replicate inside the host cell's phagolysosome. This stage is responsible for the pathologies associated with leishmaniasis. Thus far, the molecular basis underlying this major transformation from promastigotes to amastigotes is poorly understood. It has been postulated that stage-specific gene expression is associated and required for transformation. However, only a small number of stage specific proteins have been characterized so far. Recent developments in high resolution 2-dimensional gel electrophoresis, protein mass analysis and the availability of the parasite genome sequences allows the simultaneous analysis of a large number of proteins during the process of *Leishmania* stage conversion. This proteomic approach was introduced to identify a larger number of proteins, which are specifically present either in promastigote or amastigote parasites.

### Project Description and Results

With the aim to characterize the complex mechanisms of *Leishmania* stage differentiation in more detail, we have performed a proteomic approach in order to compare expression of a broad range of proteins between the developmental stages of *Leishmania donovani* during *in vitro* induced transformation from promastigotes to amastigotes. The differentiation from the promastigote to the amastigote stage can be induced *in vitro* by mimicking the transmission from the insect vector to the phagolysosome of the macrophages, i.e. by incubating promastigotes at 37°C and pH 5.5. These *in vitro* induced axenic amastigotes resemble animal-derived amastigotes. They express the amastigote-specific A2 genes, they do not synthesize lipophosphoglycan and they possess amastigote-like kinetic activities of proline uptake, as well as thymidine and proline incorporation. A total of approximately 2000 protein spots could be detected using 2-D gel electrophoresis. For 100 protein spots identified as promastigote- or amastigote-specific we obtained spectra by MALDI-TOF MS analyses. A total of 67 (64 %) of these proteins matched to entries in public databases, representing 49 different proteins. The stage-specific proteins could be divided into four groups (A to D) with regard to their expression kinetics during stage conversion: (A) proteins whose synthesis

is increased in the first 24 h of heat shock, (B) proteins which showed an increase at least 24 hours after the acidic pH shift, (C) proteins that were mainly expressed in the promastigote stage, and (D) proteins showing a delayed decrease after day 2 of amastigote differentiation.

The identified proteins could be classified into functionally related categories. Most of these proteins fell into one or more of four categories defined by predicted function, such as stress response, cytoskeleton assembly, energy metabolism and phosphorylation or cell-cycle control and proliferation.

A total of 11 proteins were identified known to be involved in cellular stress responses. All these proteins showed an amastigote-specific expression pattern. Another 7 proteins were identified that are directly or indirectly associated with the cytoskeleton. They are involved in cytoskeletal reorganization, contain actin-binding sites or are associated with the cell membrane. A further group of proteins are either involved in energy metabolism or phosphorylation reactions. These are four glycolytic enzymes, one enzyme of the electron transport chain, one subunit of the H<sup>+</sup>-ATPase complex, and three different phosphotransferases, which all are amastigote-specific. Other five amastigote-specific proteins may be involved in cell cycle control or proliferation. However, three other proteins, which may be involved in cell cycle control or proliferation were found to be more abundant in promastigotes. Interestingly about one third of all amastigote-specific proteins contain a mitochondrial targeting sequence, indicating a role of the *Leishmania* mitochondrion in stage-differentiation.

### Selected Publications

- Bente T, Harder S, Wiesgigl M, Gelhaus C, Heukeshoven J, Clos J, Krause E, Bruchhaus, I. (2003). Developmentally induced changes of the proteome in the protozoan parasite *Leishmania donovani*. *Proteomics*, 3, 1830-1831.

### Funding

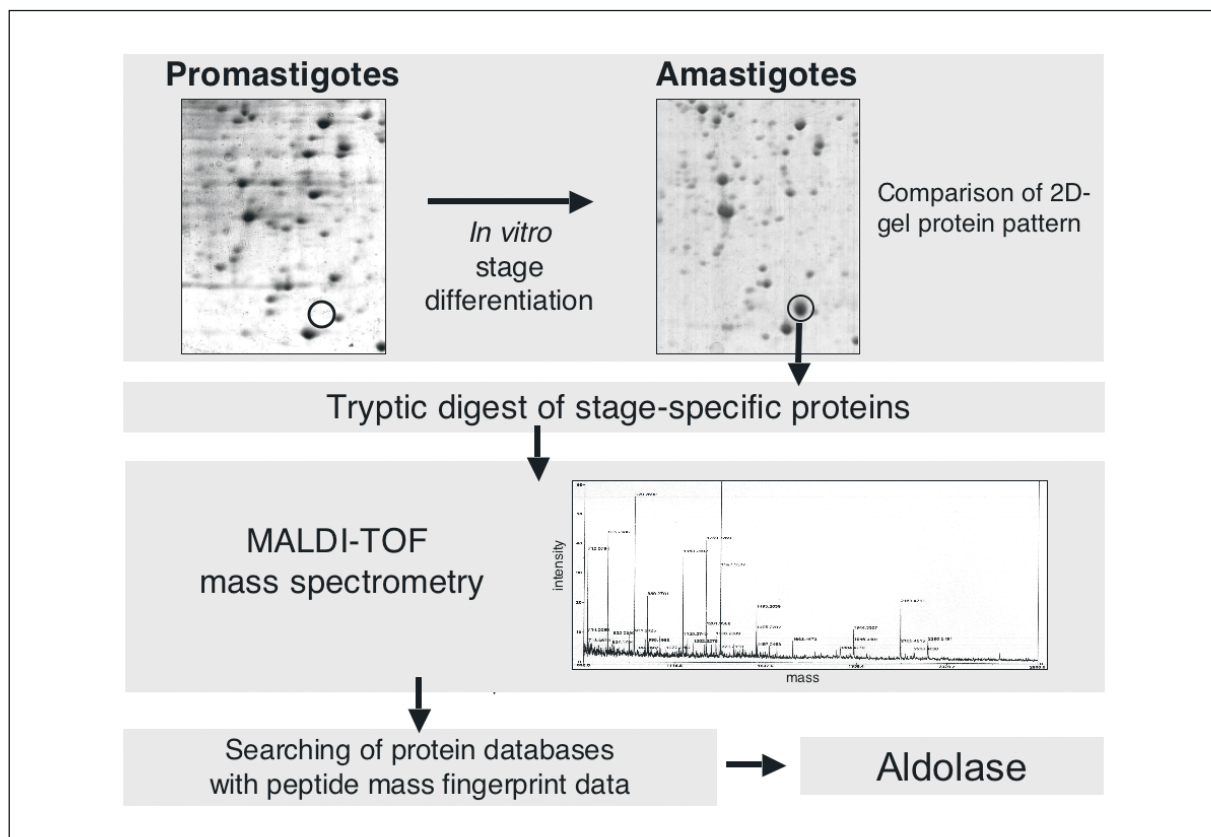
- Werner Otto Stiftung

### Cooperating Partners

- Joachim Clos (Research Group Leishmaniasis, BNI)
- Eberhard Krause, Research Institute of Molecular Pharmacology, Berlin

### Investigators

- Iris Bruchhaus
- Meike Bente
- Simone Harder



**Figure 1:** Identification of stage-specific synthesized *L. donovani* proteins using a proteomic approach.

## *Simulium thyolense* is the main vector of *Onchocerca volvulus* in Malawi and southern Tanzania

### Zusammenfassung

Die südlichsten Onchocerkose-Gebiete Afrikas liegen in Süd-Tansania und Malawi und bilden scheinbar isolierte Herde. Ein Vergleich dieser beiden Gebiete hinsichtlich der Identität der potenziellen Überträgermücken unter Anwendung cytotaxonomischer und molekulargenetischer Methoden ergab, dass *Simulium thyolense* die häufigste Art innerhalb der Onchocerkose-Gebiete ist, während außerhalb der endemischen Gebiete andere Arten häufiger waren. Außerdem wurden alle am Menschen gefangenen Mücken aus den verschiedenen Gebieten als *S. thyolense* identifiziert, so dass diese Art vermutlich alleiniger Überträger ist.

### Summary

The southernmost foci of onchocerciasis in Africa are found in southern Tanzania and Malawi and consist of rather isolated areas. A comparison of these regions regarding the identity of the potential blackfly vectors using cytotaxonomic and molecular techniques revealed that *S. thyolense* is the most abundant species within all onchocerciasis foci, whilst outside the foci there were other species prevailing. Furthermore, all biting female flies from the different areas were identified as *S. thyolense*, which suggests that this species is the only significant vector.



Figure 1: Study area with foci of onchocerciasis.

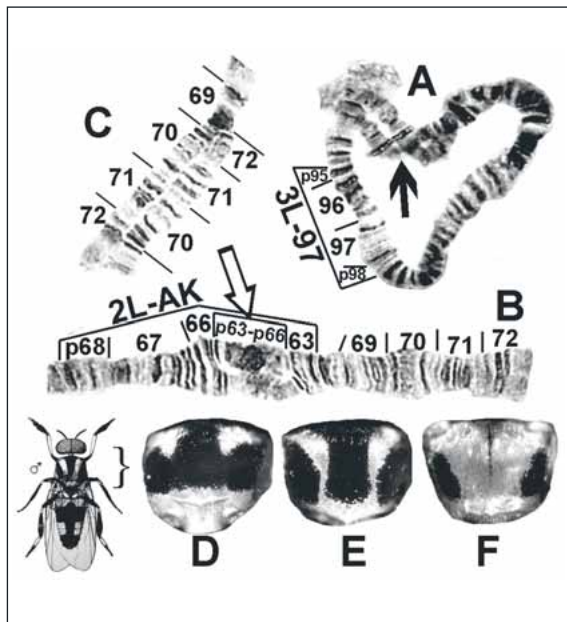
### Introduction

Human onchocerciasis is an insect born disease. The main African vectors are blackflies of the *Simulium damnosum* complex. The East African endemic areas of onchocerciasis are relatively small and isolated from each other, and also differ in their ecology. These factors favoured the evolution of a great biodiversity. The *S. damnosum* complex particularly represents an example for the differentiation of sibling species, which hardly show morphological differences. One of the 50 or so known taxa is *S. thyolense* on which this study is focussed. As in other medical important insects the taxonomic knowledge is crucial for epidemiological considerations, and vector control remains most effective in terms of disease elimination. The southernmost focus is located in Thyolo district/southern Malawi, with extensions into the Mulanje Mts. and Mwanza district (Fig. 1). In southern Tanzania the largest is the Ruvuma focus, followed by the Tukuyu focus (Fig. 1). Concerning the exact vector identity in these foci there only existed incomplete or virtually no data so far but at least it has already been suspected that *Simulium thyolense* might play the major role as vector within the Thyolo and Tukuyu foci.

### Project Description and Results

The objective of this study was to assess the potential isolation of some onchocerciasis foci and their vector populations, respectively, by examining the distribution of the vector and related cytoforms outside the foci to look for possible re-invasion sources. In Tanzania this was part of the 'Tukuyu Focus Vector Elimination Project'. The foci in southern Malawi were subject of independent investigations. Altogether, during three surveys in 2002/03 immature *S. damnosum* were collected from their riverine breeding sites. Subsequently, they were analysed by examining geographic variation in their polytene chromosome inversions (cytotaxonomy), morphology and DNA. In addition, biting female flies were caught in the respective foci for comparison with specimens obtained from the river samples. Cytotaxonomically, the assumed vector *S. thyolense* can unequivocally be identified by two diagnostic inversions (Fig. 2 a+b). Within the onchocerciasis foci, this species accounted for 80% of the analysed specimens, with almost 100 % in the Thyolo and Mulanje areas. Outside the foci, the majority consisted of cytoforms other than *S. thyolense*, which was almost or completely absent in populations in central Malawi and the highlands north of the Kipengere Range in Tanzania. A comparison between the different populations of *S. thyolense* revealed some marked chromosomal differences. First of all, a distinct cytoform now called 'Nyika' form was found in northern Malawi and at the border strip of Tanzania (both outside any onchocerciasis areas). Furthermore,

the populations from the endemic areas at Tukuyu and Ruvuma exhibited a number of floating inversions (Fig. 2a+b) none of which were detected in southern Malawi where, vice versa, a distinct set of polymorphisms was present (Fig. 2c) but not found in Tanzania. In summary, these results suggest the occurrence of at least three distinct sub-populations of *S. thyolense*. Morphologically, adult males of *S. thyolense* usually can be separated from other cytoforms in the areas by means of their scutal pattern (Fig. 2d-e). Hence, neonate males may act as a quick test for species identification where chromosome squashes are unavailable. *Simulium thyolense* from all study areas showed a species-specific rDNA ITS-1 PCR amplicon. Other cytoforms had different amplicon sizes. The PCR technique can therefore be used for routine identification of *S. thyolense*, and 52 biting adult flies from the Tukuyu and Ruvuma foci as well as 188 flies from the Thyolo-Mulanje focus were all identified as *S. thyolense*, indicating that this is the only significant vector species.



**Figure 2:** Photomicrographs of *S. thyolense* with the diagnostic inversions and different polymorphisms (a-c), and the male scutal pattern of *S. thyolense* (e) compared with other cytoforms (d+f). Fixed or diagnostic inversions (3L-97, 2L-AK) are species-specific, whereas floating or polymorphic inversions (arrows) may also occur in other cytoforms.

### Selected Publications

- Krüger A (2003). An alternative protocol for the preparation of polytene chromosomes of *Simulium damnosum* s.l. larvae (Diptera: Simuliidae). *Ann Trop Med Parasitol* 97: 657-660.
- Krüger A, Kalinga AK, Post RJ, Maegga BTA. (2004). Two new cytoforms of the *Simulium damnosum* complex (Diptera: Simuliidae) from Malawi and Tanzania and potential onchocerciasis vectors. *Trop Med Int Hlth*, in press.

### Funding

- WHO
- African Programme for Onchocerciasis Control
- Johanna und Fritz Buch Gedächtnisstiftung

### Cooperating Partners

- Bertha T.A. Maegga, Akili K. Kalinga  
NIMR, Tukuyu, Tanzania
- Rory J. Post, Mabintu Mustapha  
NHM, London, UK
- Philimon A.J. Tambala  
NOTF, Blantyre, Malawi

### Investigator

- Andreas Krüger
- Ina C. Hennings



## In the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* the glutathione level is well balanced and possibly involved in chloroquine resistance

### Zusammenfassung

Der mit *Plasmodium falciparum*-infizierte Erythrozyt ist einer hohen oxidativen Belastung ausgesetzt, verursacht durch endogene metabolische Prozesse wie Hämoglobinabbau im Parasiten, aber auch hervorgerufen durch reaktive Sauerstoffspezies der humanen Immunantwort. Parasit und Wirtszelle verfügen über komplexe antioxidative Systeme, wobei dem Glutathion eine entscheidende Rolle zukommt. Glutathiongehalt und GSH/GSSG-Gleichgewicht werden durch GSSG-Reduktion und Efflux sowie durch die  $\gamma$ -Glutamylcystein-Synthetase, ein stress-induzierbares Schrittmachereenzym im GSH-Syntheseweg, kontrolliert. Plasmodienstämme können diese Regulationsmechanismen in unterschiedlichem Maße nutzen, wie am Beispiel zweier *P. falciparum*-Stämme untersucht wurde, von denen Pf3D7 chloroquin-sensitiv und PfDd2 chloroquin-resistent ist.

### Summary

In the malaria parasite glutathione is not only involved in maintaining an adequate intracellular redox environment and protects the cell against oxidative stress, but it also was shown that it degrades non-polymerised ferriprotoporphyrin IX and is thus implicated in the development of chloroquine (CQ) resistance. Glutathione levels in *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes are regulated by GSH synthesis, GSSG reduction and efflux, respectively. Here we studied the effects of drugs that interfere with these processes to establish possible differences in the regulation of the glutathione metabolism of the respective CQ sensitive and resistant strains CQS 3D7 and CQR Dd2. The results clearly indicate that maintenance of intracellular glutathione in the CQ resistant strain is mainly dependent on glutathione synthesis via a stress-inducible  $\gamma$ -glutamylcystein synthetase ( $\gamma$ -GCS), whereas in the sensitive strain it is regulated via glutathione reductase. Generally, CQ resistant *P. falciparum* appear to be able to sustain their intracellular glutathione more efficiently. In agreement with these findings is the differential susceptibility to oxidative stress of both parasite strains.

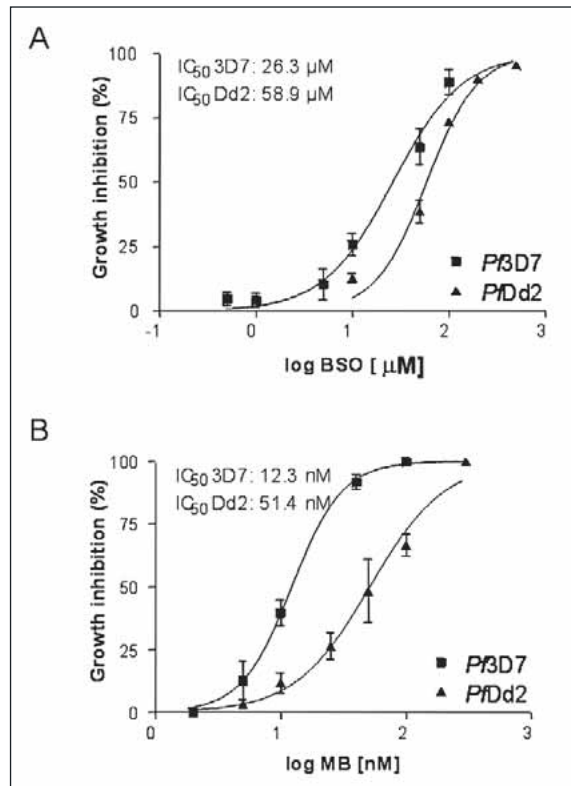
### Introduction

The spread of drug resistance to CQ and other drugs available against malaria poses a serious health problem and emphasises the need for the elucidation of the mechanisms of drug resistance and the discovery of modulators potentially reverting drug resistance. CQ prevents the polymerisation of toxic FP IX that is released as a result of haemoglobin digestion by the parasite, and if not polymerised, leads to damage of the

cell's membranes and to cell death. Ginsburg and colleagues have previously reported that glutathione degrades free FP IX and that this degradation process is inhibited by CQ (Ginsburg et al. 1998, *Biochem Pharmacol* 56: 1305-1313; Famin et al. 1999, *Biochem Pharmacol* 58: 59-68). Further, it has been reported that the glutathione levels in CQR and CQS strains of *P. berghei* correlate with the hypothesis that CQ prevents glutathione mediated FP IX degradation and that drugs that alter the intracellular glutathione concentrations such as D, L-buthionine-(S,R)-sulphoximine (BSO) change the susceptibility of *P. falciparum* to CQ after administration (Dubois et al. 1995, *Exp Parasitol* 81: 117-124).

### Project Description and Results

The parasite's intracellular glutathione concentration is regulated via glutathione synthesis, GSSG reduction and efflux. Measuring the GSSG efflux and using BSO as a tool to block glutathione synthesis and methylene blue (MB) to inhibit glutathione reductase (GR), we aimed in identifying differences in the regulatory mechanisms in erythrocytes infected with CQS 3D7 and the

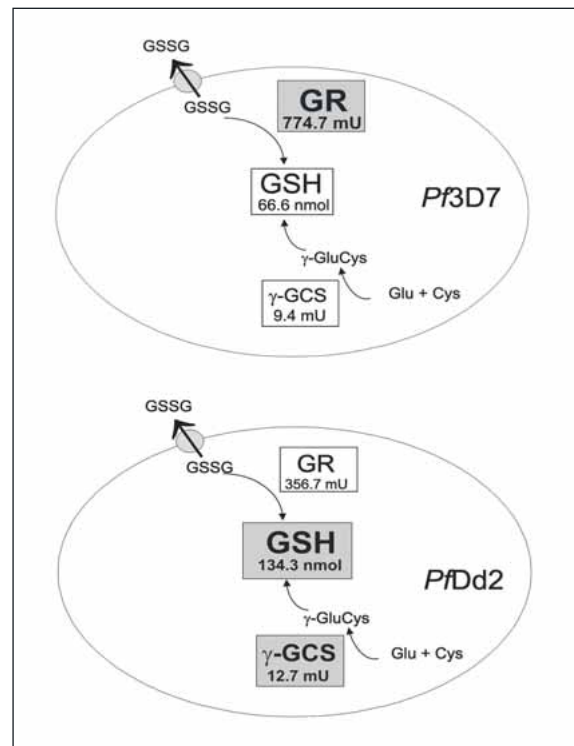


**Figure 1:** Growth inhibition curves of CQR PfDd2- and CQS Pf3D7-infected RBC incubated with (A) BSO and (B) MB. The drug screening was performed for 48 h. IC50 values result from 4 to 5 independent determinations.



CQR Dd2. In order to determine whether erythrocytic stages of both *P. falciparum* strains are differentially affected by the glutathione modulating drugs BSO and MB, the IC<sub>50</sub> values for growth inhibition in vitro were determined. Results in Fig. 1 clearly demonstrate that erythrocytes infected with CQS 3D7 are more susceptible to a disruption of their glutathione metabolism than those infected with CQR Dd2. To further investigate whether the differential susceptibility of the parasites towards BSO and MB is due to differences in the glutathione levels in infected erythrocytes or in the parasites, these were determined before and after incubation with either BSO or MB. We found that the glutathione levels are slightly lower in *Pf3D7*- than in *PfDd2*-infected erythrocytes, whereas the levels in the parasite compartments differed significantly, with *PfDd2* containing twice as much glutathione than *Pf3D7*, a difference which could be responsible for the distinct susceptibilities of the parasites to BSO and MB.

To elucidate the role of  $\gamma$ -GCS, GR and GSSG-efflux for differences in glutathione levels and BSO and MB susceptibilities observed in *P. falciparum* 3D7 and Dd2, these parameters were investigated in both strains. It was found that the GR activity of *Pf3D7* infected erythrocytes and parasite compartment is 1.5 and 2 fold higher than its equivalents in *PfDd2*. As the GR protein levels in both strains are comparable, the different GR activities are likely to be due to kinetic differences between the parasite enzymes. Comparison of the  $\gamma$ -GCS activities of *Pf3D7* and *PfDd2* infected erythrocytes shows that they also differ significantly.  $\gamma$ -GCS activity in erythrocytes infected with the CQR strain *PfDd2* is 36% higher than the activity measured in *Pf3D7*-infected erythrocytes. An interesting observation was that the depletion of intracellular glutathione levels by oxidative stress or BCNU treatment causes a significant increase of  $\gamma$ -GCS activity in the parasite compartment. A Northern blot showed that this enhancement in  $\gamma$ -GCS activity is due to an increase in  $\gamma$ -GCS transcription, a result which suggests that  $\gamma$ -GCS can be up-regulated upon severe loss of glutathione caused by exogenous stresses. Taking our results into account, we conclude that CQR *PfDd2* and CQS *Pf3D7* show differences in their glutathione metabolism. Fig. 2 depicts the most important regulators of glutathione availability in the parasite and their role for the respective *P. falciparum* strain. The high GR activity enables *Pf3D7* to maintain their reducing environment efficiently and renders the parasites less dependent on regulation via their GSSG-efflux system. Therefore glutathione synthesis may be less important to sustain intracellular glutathione levels. In comparison, *PfDd2* appear to regulate their intracellular reducing environment by an increased glutathione synthesis to compensate for the constant loss of GSSG, which is less effectively reduced by GR. The fact that *Plasmodium* Dd2 are able to sustain their intracellular glutathione concentration better may also render them less susceptible to inhibition of glutathione dependent FP IX degradation by CQ and therefore more resistant to the drug.



**Figure 2:** Schematic overview for the glutathione metabolism in CQS *Pf3D7* and CQR *PfDd2*.

### Selected Publications

- Meierjohann S, Walter RD, Müller S. (2002). Regulation of intracellular glutathione levels in erythrocytes infected with chloroquine sensitive and chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*. *Biochem J* 368: 761-768
- Meierjohann S, Walter RD, Müller S. (2002). Glutathione synthetase from *Plasmodium falciparum*. *Biochem J* 363: 833-838
- Lüersen K, Walter RD, Müller S. (2000). *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells depend on a functional de novo synthesis of glutathione attributable to an enhanced loss of glutathione. *Biochem.J.* 346: 545-552

### Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (WA 395/12-1/2)
- The Wellcome Trust (SM)

### Cooperating Partners

- PD Dr. Sylke Müller, The Wellcome Trust Biocentre, University of Dundee, UK

### Investigators

- Rolf D. Walter
- Kai Lüersen
- Svenja Meierjohann

## Structural analysis of the glutathione S-transferase from *Plasmodium falciparum*

### Zusammenfassung

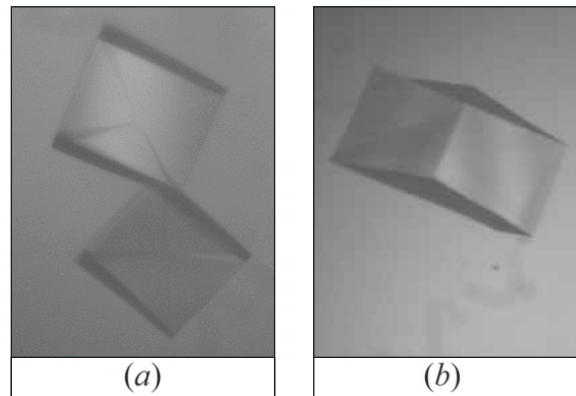
Ein Hauptmechanismus xenobiotischer/antioxidativer Abwehrsysteme basiert auf der Glutathion-Konjugation, katalysiert durch die Glutathion S-Transferasen (GSTs). *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, besitzt eine einzige GST, der somit eine zentrale Rolle in der Detoxifikation zukommt. Ihre selektive und spezifische Inhibition stellt einen aussichtsreichen Ansatzpunkt für eine rationale Wirkstoffentwicklung dar. Durch die Klonierung und rekombinante Expression der GST von *P. falciparum* (*Pf*-GST) wurden Voraussetzungen zur Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse des Proteins geschaffen. Die *Pf*-GST wurde sowohl mit als auch ohne den Inhibitor S-Hexylglutathion kristallisiert und ihre 3D-Struktur konnte mittels Röntgenbeugungsanalyse unter Anwendung von Synchrotronstrahlung aufgeklärt werden. Die erhaltenen Strukturdaten liefern eine wichtige Grundlage für die strukturbasierende Entwicklung neuer Antimalaria-Medikamente.

### Summary

Glutathione S-transferases (GSTs) are involved in the detoxification of endogenous and xenobiotic compounds using either glutathione conjugation, glutathione peroxidase activity or passive/sacrificial binding. The critical role played by the sole GST of *Plasmodium falciparum* (*Pf*-GST) in detoxification makes it a viable drug target against malaria. For high-resolution crystallographic investigations, GST was overexpressed in bacterial cells and was crystallized in the native form and with the inhibitor S-hexylglutathione. By X-ray crystallography using synchrotron radiation, the three-dimensional structure of the *Pf*-GST1 was determined. The obtained data forms the basis of structure-based design of selective inhibitors, which may serve as anti-malarial drug leads.

### Introduction

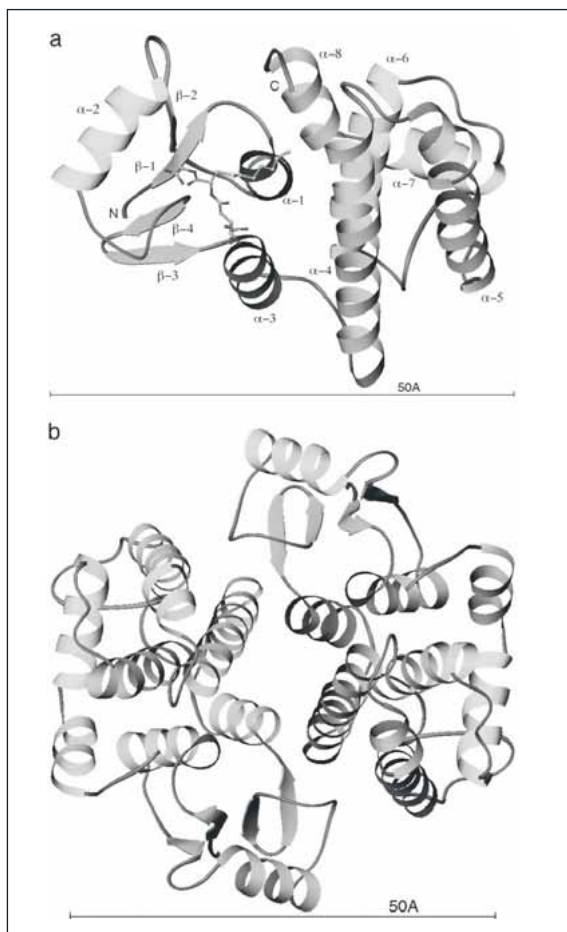
Glutathione S-transferases (GSTs; EC 2.5.1.18) are a major family of detoxification enzymes that are found in organisms ranging from prokaryotes to mammals. They catalyse the nucleophilic addition of glutathione to a large variety of electrophilic substrates, thereby detoxifying both endobiotic and xenobiotic compounds. Besides catalyzing conjugation reactions, GSTs can also reduce organic hydroperoxides of phospholipids, fatty acids and DNA before they become engaged in free-radical propagation reactions, ultimately leading to the destruction of macromolecules during oxidative stress. In addition to their enzymatic functions, GSTs have been shown to serve in structural roles (S-crystallins) or act as regulatory proteins. For example, GSTs are involved in the sequestering and transport of exogenous potentially toxic compounds such as pesticides, herbicides and antibiotics and have been shown to bind a large variety of endogenous compounds such as steroids, bilirubin, bile acids and ferriprotoporphyrin IX with high to moderate affinities. Within a parasitic context, it is especially important to consider their function in the regulation of oxidative stress response, in drug resistance and possibly in the modulation of host immune defense mechanisms.



**Figure 1:** Initial small crystals of *Pf*-GST. (b) Crystals after optimization with dimensions of up to 0.4 x 0.4 x 0.3 mm.

## Project Description and Results

A *gst* gene is localized on chromosome 14 of *P. falciparum*. The recombinant protein is active with the model substrate 1-chloro-2,4-dinitrobenzene, as well as cumene hydroperoxide, exhibiting moderate non-selenium-dependent glutathione peroxidase activity. Interestingly, the *P. falciparum* protein is inhibited by heme and ferriprotoporphyrin IX much stronger than the human pi-subclass enzyme. Therefore it is postulated that one function of the highly abundant protein is to sequester nonpolymerized heme that diffuses from the food vacuole into the cytosol and thus prevent its toxic effect within the parasite. Inhibition of the *Pf*-GST is an interesting aspect for drug design because this could intensify the effect of drugs such as chloroquine that interfere with heme polymerization in the food vacuole of the parasite. On the basis of sequence similarity, gene organisation and kinetic properties, a close relationship of the *Pf*-GST to the mu- or pi-subclasses of GSTs was observed; however, without proper knowledge of the tertiary structure of the *Pf*-GST, it was not possible to assign the enzyme to any specific subclass. To this end we have determined the X-ray crystal structure of the *Pf*-GST.



**Figure 2:** Ribbon diagram of (a) the *Pf*-GST monomer, emphasizing the secondary structure elements. The S-hexylglutathione molecule bound to the glutathione binding pocket is shown in ball and stick representation. (b) The biological dimer is shown along the 2-fold axis. The 2-fold axis is perpendicular to the plane, and helices 3 and 4 are arranged around the 2-fold axis.

Crystals were grown from a reservoir consisting of 2.1 M  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 0.1 M sodium cacodylate pH 6.0 and 2 mM glutathione using hanging-drop vapour diffusion (Figure 1). The native and inhibited crystal structure of the *Pf*-GST was analysed at 2.6 and 2.2 Å, respectively (Figure 2). *Pf*-GST shares several structural features with the mu-type GSTs and is therefore closely related to this class, even though alignments with its members display low sequence identities in the range of 20-33%. Upon S-hexylglutathione binding, the overall structure and the glutathione-binding site (G-site) remain almost unchanged with the exception of the flexible C-terminus. The detailed comparison of the parasitic enzyme with the human host mu-class enzyme reveals that, although the overall structure is homologue, the shape of the hydrophobic binding pocket (H-site) differs substantially. In the human enzyme, it is shielded from one side by the large mu-loop, whereas in *Pf*-GST the mu-loop is truncated and the space to recognize and bind voluminous substrates is extended. This structural feature can be exploited to support the design of specific and parasite-selective inhibitors.

## Selected Publications

- Liebau E, Bergmann B, Campbell AM, Teesdale-Spittle P, Brophy PM, Lüersen K, Walter RD. (2002). The glutathione S-transferase from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 124: 85-90
- Müller S, Liebau E, Walter RD, Krauth-Siegel RL. (2003). Thiol-based redox metabolism of protozoan parasites. *Trends Parasitol* 19:320-8
- Burmeister C, Perbandt M, Betzel C, Walter RD, Liebau E. (2003). Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of the glutathione S-transferase from *Plasmodium falciparum*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 59:1469-71
- Perbandt M, Burmeister C, Walter RD, Betzel C, Liebau E. (Epub Sep 12, 2003). Native and inhibited structure of a Mu class-related glutathione S-transferase from *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 279:1336-42

## Cooperating Partners

- Markus Perbandt, DESY, Hamburg
- Christian Betzel, University of Hamburg

## Investigators

- Eva Liebau
- Cora Burmeister
- Rolf D. Walter

## Nematode-specific regulation of S-adenosylmethionine decarboxylase offers a novel strategy for enzyme inhibition

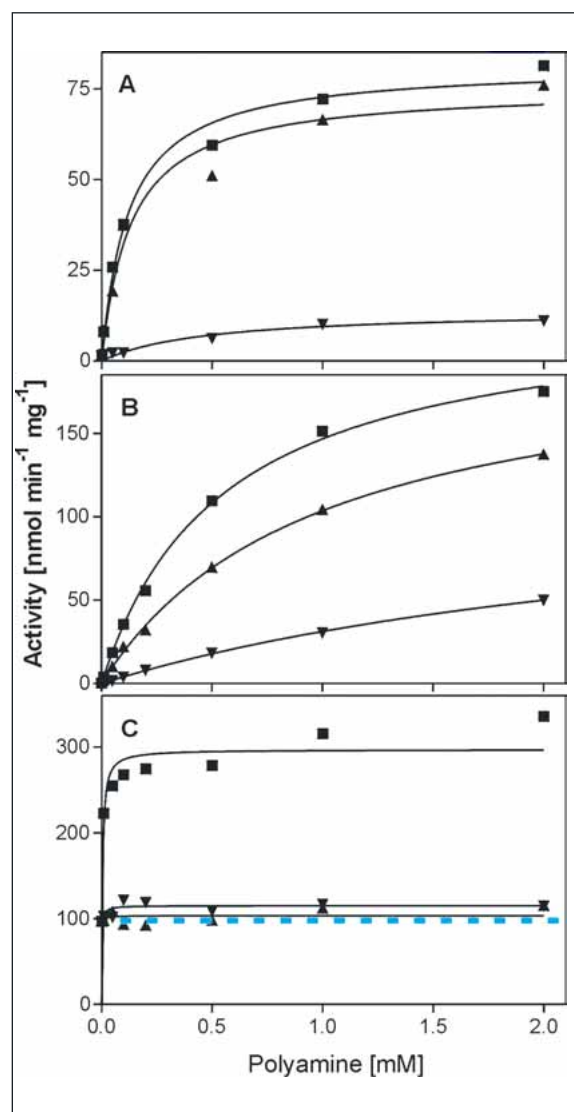
### Zusammenfassung

Onchocercose (Flussblindheit) stellt weiterhin ein bedeutendes Gesundheitsproblem in zahlreichen afrikanischen Staaten dar. Da mit Ivermectin zur Zeit nur ein Medikament für die Massentherapie zur Verfügung steht, ist die Identifizierung neuer Ziele für die Chemotherapie im Stoffwechsel des Erregers *Onchocerca volvulus* dringend erforderlich. Polyamine sind für Wachstums- und Differenzierungsprozesse essenziell, weshalb ihr Stoffwechsel als ein vielversprechender Angriffspunkt für die Chemotherapie gilt. Im Polyamin-Syntheseweg ist die S-Adenosylmethionin-Decarboxylase (AdoMetDC) ein Schlüsselenzym, das decarboxyliertes S-Adenosylmethionin für die Synthese von Spermidin und Spermin bereitstellt. Für das humane Enzym ist bekannt, dass seine enzymatische Aktivität durch das Vorläufermolekül Putrescin stimuliert wird. Vergleichende Studien zeigen nun, dass sich die AdoMetDC der parasitischen Filarie *O. volvulus* und des freilebenden Modellnematoden *Caenorhabditis elegans* hinsichtlich dieses Regulationsmechanismus vom humanen Enzym unterscheiden. Die ermittelten spezifischen Eigenschaften der Nematoden-AdoMetDC sind eine geringe Aktivität des nichtstimulierten Enzyms und eine geringere Spezifität gegenüber dem Stimulatormolekül. Diese Besonderheiten sollen ausgenutzt werden, um mit einer neuen Strategie die Nematodenenzyme spezifisch über die Stimulator-Bindungs tasche zu inhibieren. Dazu wurden erste Inhibitionstests mit Polyaminanaloga durchgeführt.

### Introduction

The human filarial parasite *Onchocerca volvulus* causes onchocerciasis. The disease is endemic in 37 African countries affecting about 15 million people. To date the only existing drug against this parasitic nematode is ivermectin. However, ivermectin kills only the microfilariae of *O. volvulus* and has hardly any efficacy on adult worms that survive in their human host for up to 14 years, with females producing constantly microfilariae. Due to the lack of a laboratory host for *O. volvulus*, the worm is inaccessible for physiological studies. However, in recent years the model nematode *Caenorhabditis elegans* has become a useful system to study certain aspects of the metabolism of parasitic nematodes. The naturally occurring polyamines putrescine, spermidine and spermine are aliphatic polycations found in all organisms. Since polyamines are essential for growth and developmental processes, targeting their metabolism is a promising approach in anti-parasite research. The polyamine synthetic pathway contains two regulatory steps catalysed by ornithine decarboxylase and

S-adenosylmethionine decarboxylase (AdoMetDC). The latter provides decarboxylated S-adenosylmethionine that is used to form the polyamines spermidine and spermine, respectively. The AdoMetDC from the nematodes *O. volvulus* and *C. elegans* have been previously cloned and characterised in our department (Da'dara et al. 1996, Biochem J 320: 519-30; Da'dara and Walter, 1998, Biochem J 336: 545-50). In the present study we have detected a nematode-specific regulation of AdoMetDC. Based on these findings a novel strategy to inhibit nematode AdoMetDC is proposed.

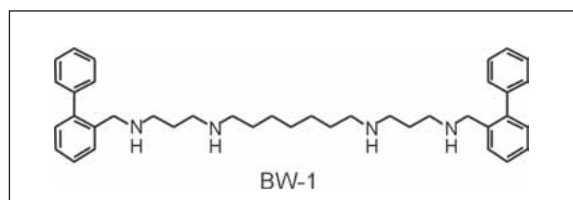


**Figure 1:** Different effects of natural polyamines on nematode and human AdoMetDC activity Dose-dependent stimulation of **A)** *O. volvulus*, **B)** *C. elegans* and **C)** human AdoMetDC by putrescine (■), spermidine (▲) and spermine (▼). The basis activity of the human enzyme is indicated by the dotted blue line. Nematode AdoMetDCs highly depend on an activator and their enzyme activity is stimulated not only by putrescine but also by spermidine and spermine.



## Project Description and Results

AdoMetDCs are highly regulated at the transcriptional, at the translational as well as at the posttranslational level. The catalytic activity of mammalian AdoMetDC, e.g., is stimulated by putrescine which is thought to be a regulatory mechanism to relate putrescine abundance with the synthesis of higher polyamines in order to avoid unbalanced consumption of S-adenosylmethionine. AdoMetDCs from the nematodes *O. volvulus* and *C. elegans* resemble to a large extent the biochemical and biophysical properties of their mammalian counterparts. However, while the human AdoMetDC exhibits a high basic activity even in the absence of the activator putrescine, both nematode enzymes are nearly inactive under these conditions (Figure 1). We conclude that they highly depend on an activator to achieve significant catalytic activity. Accordingly, activation of the *C. elegans* and *O. volvulus* AdoMetDC by putrescine is much more pronounced (maximal 350- and 63-fold, respectively) than of the human enzyme (maximal 3-fold). Moreover, the human AdoMetDC responds exclusively to putrescine. In contrast to that, the enzymatic activity of the nematode AdoMetDC increases also in the presence of a number of other polyamines including the naturally occurring spermidine and spermine (Figure 1). The recently resolved crystal structure of the human AdoMetDC revealed the topology of the putrescine-binding site responsible for the putrescine stimulation. Interestingly, the amino acid residues that were found to be involved in putrescine binding are well conserved in the nematode enzymes despite their lower specificity for stimulator molecules. Mutagenic studies indicate that at least three of these residues most likely also contribute to activator binding of *C. elegans* AdoMetDC. Furthermore, the *C. elegans* AdoMetDC mutant Glu<sup>194</sup>Gln has a 100-fold enhanced basic activity in the absence of any stimulator, suggesting that this mutant protein mimics the conformational change naturally induced by activator molecules.



**Figure 2:** Synthetic polyamine analogue BW-1 evaluated for inhibitory activity against *O. volvulus*, *C. elegans* and human AdoMetDC *in vitro*.

Usually, AdoMetDCs are translated as pro-proteins, that are subsequently cleaved by an autocatalytic process resulting in a heterotetrameric enzyme complex. Both recombinantly expressed nematode AdoMetDC are correctly posttranslationally processed in *Escherichia coli* resulting in the formation of a small  $\beta$ - and a large  $\alpha$ -subunit. Mutations of amino acid residues that are part of the putative activator binding site affect this cleavage step, indicative for a putrescine responsiveness of this process like it has been reported also for mammalian AdoMetDC.

As shown above, at least two features distinguish nematode AdoMetDCs from their mammalian counterparts. First, the unstimulated enzyme exhibits a very low specific activity. Second, its polyamine binding pocket has a lower specificity for activator binding. To examine if these differences might be exploitable to specifically inhibit nematode AdoMetDC activity, we looked for polyamine analogues that bind to the pocket but do not stimulate the enzyme. The effects of several new polyamine analogues were tested on the *O. volvulus*, *C. elegans* and human AdoMetDC activity. Tetramines with a 3-7-3 backbone and terminal bulky ring systems like BW-1 (Figure 2) do not stimulate nematode AdoMetDC. On the contrary, they reduce the basic activity of the unstimulated AdoMetDCs and, in addition, have an inhibitory effect on the maximal stimulated enzymes (Table 1). At this, both nematode enzymes are generally more sensitive than the human AdoMetDC. Future studies will elucidate whether the found unspecificity of nematode AdoMetDCs towards stimulator molecules may be exploitable for the development of novel chemotherapeutic agents (polyamine analogues) against nematodes.

Addition	<i>O. volvulus</i>	<i>C. elegans</i>	<i>H. sapiens</i>
	Specific activity [nmol min <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> ]		
2 mM Putrescine	79 ± 3	240 ± 24	410 ± 34
2 mM Putrescine + BW-1	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.4	63 ± 6

**Table 1:** Inhibition of putrescine-stimulated *O. volvulus*, *C. elegans* and human AdoMetDC by the polyamine analogue BW-1. Specific activities were determined under standard assay conditions in the presence of 2 mM putrescine with or without the addition of 2 mM of the polyamine analogue. Results are given as the mean (± SD) of at least three independent duplicate determinations.

## Selected Publications

- Ndjonka D et al. (2003) Biol Chem 384: 1195-201
- Ndjonka D et al. (2003) Biol Chem 384: 83-91

## Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Deutscher Akademischer Austauschdienst

## Cooperating Partners

- P. Woster, Wayne State University, Detroit, USA
- A. Da'dara, Harvard School of Public Health, Boston, USA

## Investigators

- Kai Lüersen
- Dieudonné Ndjonka
- Rolf D. Walter

## Molecular Basis of Miltefosine Resistance in Leishmaniasis

### Zusammenfassung

Wir streben die Identifizierung der genetischen Grundlagen für die Resistenz von *Leishmania*-Parasiten gegen den neuen Antileishmania-Wirkstoff Miltefosine an. Zu diesem Zweck haben wir ein *screening* durch funktionelle Komplementation suszeptibler Parasiten durchgeführt. Bis jetzt konnten wenigstens zwei unabhängige Genloci identifiziert werden, deren Amplifikation zur Miltefosin-Resistenz *in vitro* führt. Ziel ist die Entwicklung proaktiver Strategien gegen die Entwicklung von klinischer Therapieresistenz.

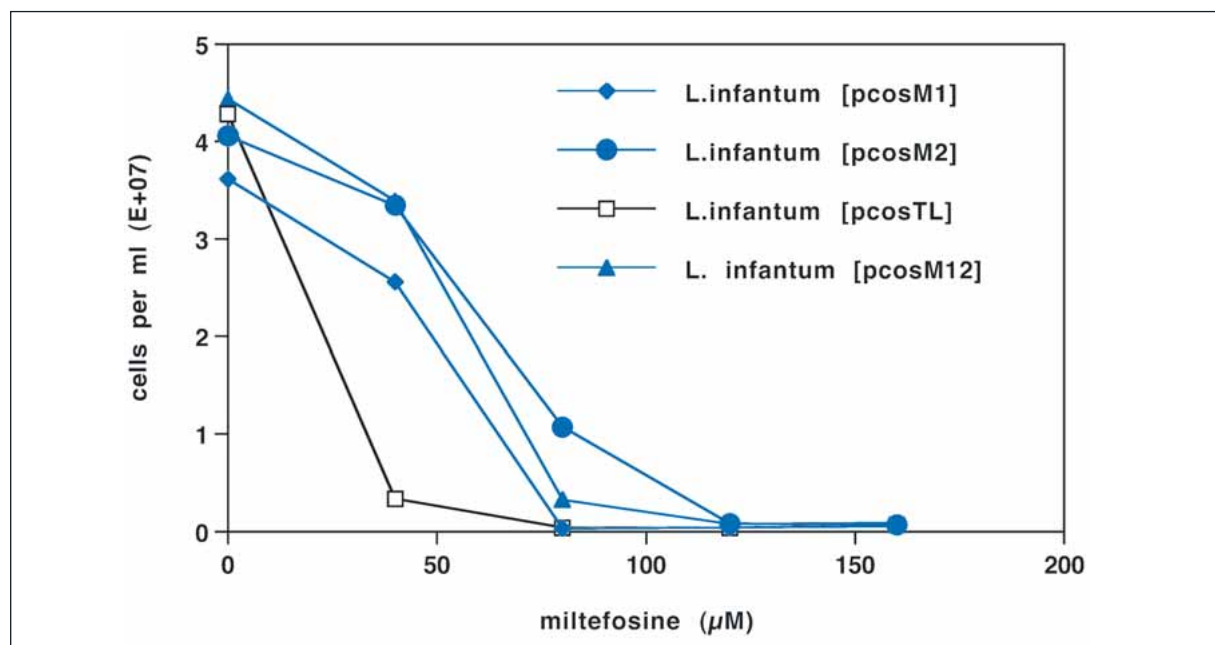
### Summary

We aim at the identification of genetic traits that lead to resistance to the new antileishmanial drug miltefosine. To this end, we have implemented a screen using functional complementation genetics. So far, at least two independent gene loci were identified that can, upon overexpression, confer miltefosine resistance *in vitro*. The goal is the development of a proactive strategy against the development of clinical resistance to this newly approved drug.

### Introduction

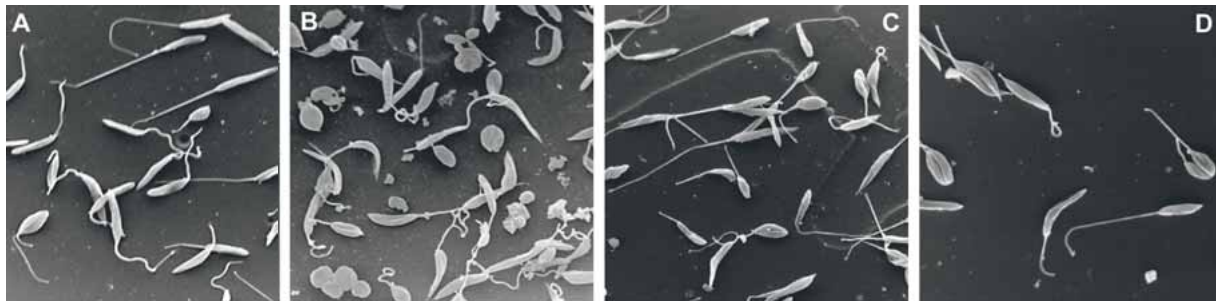
Visceral leishmaniasis (VL) or Kala Azar (KA) is caused by *Leishmania donovani* and *L. infantum* and is reported from about 47 countries around the world. It has an annual incidence of 500,000, and 90% of the cases occur in just four countries: India, Nepal, Bangladesh and Sudan. In India, the neighbour states of Bihar, Uttar Pradesh and West Bengal are highly endemic foci of KA where periodic epidemics are common due to anthroponotic transmission cycles. Over 60% of the cases in Northern Bihar are resistant to traditional antimony therapies and respond only to the expensive Amphotericin B treatment. In India and in other endemic regions, the number of cases of Leishmania-HIV co-infections is increasing due to the simultaneous spread and geographic overlap of both diseases. This new clinical entity is refractory to chemotherapy. This and the increased transmission of *Leishmania spp.* through contaminated syringes may further contribute to the spread of therapy resistance.

A new, orally administered drug, miltefosine, has recently been approved for treatment of KA in India. Miltefosine had been developed as an anti-breast cancer drug, but it shows good efficacy against *Leishmania donovani* both *in vitro* and *in vivo*. However, first reports have emerged of miltefosine resistant breast cancer cell lines and a resistant *Leishmania* strain. Miltefosine appears to be stable in the human organism at sub-therapeutic doses for prolonged periods after treatment, raising concerns about the possible development of resistance in anthroponotic VL.



**Figure 1:** Growth of *L. infantum* promastigotes *in vitro*.  $1 \times 10^6$  ml<sup>-1</sup> promastigotes were seeded into medium with different concentrations of the drug (µM). Cell density was determined 48 hours later. *L. infantum* [pcosTL] is a control strain transfected with the vector cosmid, *L. infantum* [pcosM1], *L. infantum* [pcosM2], and *L. infantum* [pcosM12], are strains transfected with cosmids that were selected under miltefosine challenge.





**Figure 2:** Scanning electron microscopy of *L. infantum* promastigotes. *L. infantum* [pcosTL] cells were cultivated *in vitro* with either 0  $\mu\text{M}$  (A) or 25  $\mu\text{M}$  (B) of miltefosine. Note the morphological alterations and aggregation of cells under miltefosine. By contrast, *L. infantum* [pcosM2] show very similar morphology to the untreated control and no aggregation either at 0  $\mu\text{M}$  or at 25  $\mu\text{M}$  miltefosine.

### Project Description and Results

With this in mind, we have initiated a comprehensive screening for genes that may confer clinical drug resistance to *Leishmania donovani* and *L. infantum*. Cosmid libraries of genomic DNA from both species were prepared in a shuttle vector, pcosTL. DNA from these libraries were electrotransfected into *L. donovani* and *L. infantum*, respectively, and the recombinant parasite populations were subjected to miltefosine challenge. Cosmid DNA from the surviving populations was prepared and used to transform competent *E. coli* bacteria for clonal analysis. Cosmid DNA isolates from individual bacterial clones were then subjected to analytical cleavage with restriction endonucleases to test whether specific cosmids were selected. Indeed, a small number of cosmid prototypes, 4 from each screen, were characterised in *L. donovani* and *L. infantum*. This is indicative of the selective pressure applied and implies that only specific DNA sequences can mediate miltefosine resistance. *L. infantum* promastigotes transfected with individual cosmids indeed showed an increase of the IC<sub>50</sub> for miltefosine *in vitro* by a factor of 2-3 (Figure 1A). Two cosmids derived from the *L. infantum* screen, pcosM1 and pcosM2, actually possess overlapping genomic DNA segments. This allowed us to narrow down the number of candidate genes on both cosmids to just one, an open reading frame that encodes a 299 kDa protein and that is found on both cosmids. This hypothetical protein does not show conservation of any known sequence motifs, nor did we find homologous genes in any species outside the leishmaniae, so far. We are in the process of expressing this protein in *L. infantum* and *E. coli* to verify its function in miltefosine resistance and to produce antibodies that will help to analyse its expression kinetics and subcellular location. Scanning electron microscopy reveals morphological changes, indicative of cellular damage, induced by miltefosine in *L. infantum* control strains (Figure 2, A-B). By contrast, the presence of the cosmid pcosM2, derived from *L. infantum*, abrogates these negative effects (Fig-

ure 2, C-D). This is further proof of the protective potential of a gene located on this cosmid.

In perspective, we aim at the identification of *Leishmania* genes that are involved in miltefosine resistance. With the emergence of European VL patients that are refractory to miltefosine treatment it should be possible to analyse parasites isolated from such cases for the amplification or mutation of the identified genes. This should help, in the future, to identify drug resistant parasites by genetic markers prior to treatment and thus reduce treatment failures and the spread of drug resistance.

### Investigators

- Joachim Clos
- Kohelia Choudhury,
- Andrea Macdonald
- Manfred Krömer

## Signal transduction in *Leishmania*

### Zusammenfassung

Im Verlauf des Lebenszyklus differenzieren *Leishmania* von begeißelten Formen, den Promastigoten, zu Amastigoten, die nur rudimentäre Geißeln tragen. Neben biochemischen Veränderungen ist diese Umwandlung begleitet durch eine Änderung der gesamten Morphologie der Zelle einschließlich der Verkürzung der Geißel. Wir konnten zeigen, dass LmxMKK, ein Mitogen-aktivierte Protein (MAP) Kinase Kinase Homolog von *Leishmania mexicana*, an der Regulation des Aufbaus der Geißel und der Größe der Zelle beteiligt ist. Eine Deletionsmutante für LmxMKK zeigte bewegliche aber deutlich verkürzte Geißeln, denen der Paraxialstab, eine Struktur des Zytoskeletts entlang des Axonemas der Geißeln von Kinetoplastiden, fehlt. Darüber hinaus, zeigte ein Teil der Zellen einen gestörten Aufbau des Axonemas. Komplementation der Deletionsmutante mit dem Wildtypgen stellte die typische Morphologie der Promastigoten wieder her. LmxMKK ist die erste Protein-kinase für die eine Beteiligung am Aufbau eines Organells gezeigt wurde.

### Summary

During the life cycle *Leishmania* differentiate from flagellated forms, the promastigotes, to amastigotes carrying a rudimentary flagellum. Besides biochemical changes, this process involves a change in overall cell morphology including flagellar shortening. We could show that LmxMKK, a mitogen-activated protein kinase kinase homologue from *Leishmania mexicana*, is involved in the regulation of flagellar assembly and cell size. A deletion mutant for LmxMKK revealed motile flagella dramatically reduced in length and lacking the paraflagellar rod, a cytoskeletal structure adjacent to the axoneme in kinetoplastid flagella. Moreover, a fraction of the cells showed perturbation of the axonemal structure. Complementation of the deletion mutant with the wild-type gene restored typical promastigote morphology. LmxMKK is the first protein kinase known to be involved in organellar assembly.

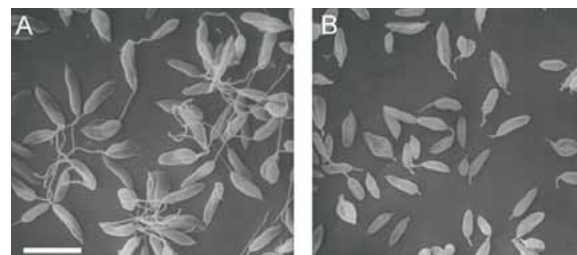
### Introduction

Leishmaniasis, an infection caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*, has been estimated with 12 million cases worldwide and 1.5 – 2 million new cases annually (World Health Organization 1998). Treatment for Leishmaniasis is unsatisfactory. Available drugs cause severe side effects, require hospitalisation, are too expensive or even lost their efficacy due to re-

sistance development. Protein kinases are key-regulatory molecules in all eukaryotic cells including parasites like *Leishmania*. Specific inhibition of pathogen signal transduction involving protein kinases leading to growth arrest, inability to differentiate, and/or loss of adaptation to the mammalian host is therefore an ideal means to treat this infectious disease. Especially, protein kinases of the mitogen-activated protein (MAP) kinase signal transduction pathways are of significant importance for the proliferation, differentiation and adaptation to changing environments in eukaryotic cells. Hence, we concentrated on MAP kinases and their activating kinases, the MAP kinase kinases. The genes for nine MAP kinase and four MAP kinase kinase homologues from *Leishmania mexicana* were identified by a polymerase chain reaction based approach using degenerate oligonucleotide primers deduced from conserved regions of these proteins. A selection of these protein kinases were used for deletion analysis.

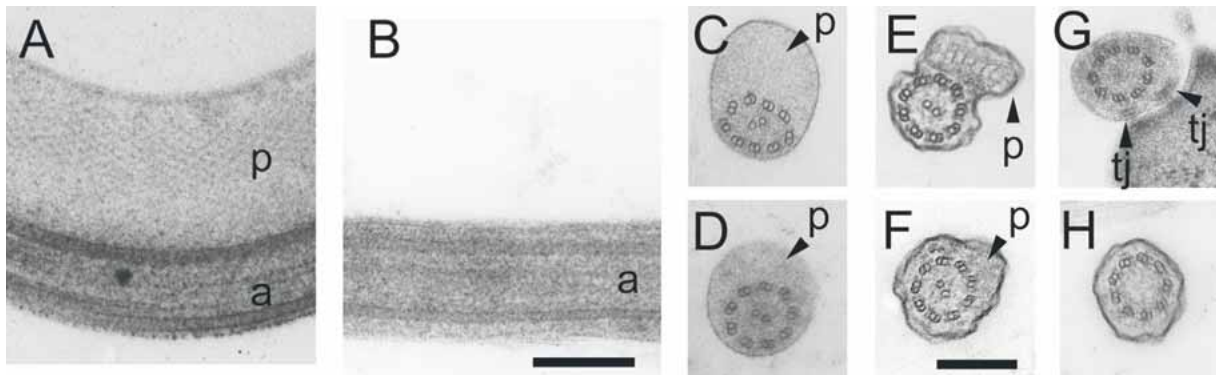
### Project Description and Results

We generated a homozygous deletion mutant for LmxMKK, a homologue of MAP kinase kinases from *Leishmania mexicana* by homologous recombination. The promastigote parasites revealed a peculiar phenotype. They displayed a reduced cell size and a flagellum reduced to a maximum of 1/5 of the length of the flagellum of the wild-type (Fig. 1).



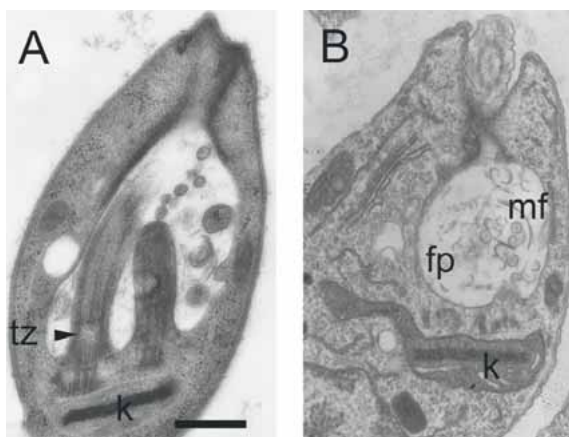
**Figure 1:** Scanning electron micrograph of *Leishmania mexicana* wild-type (A) and LmxMKK null mutant (B) promastigotes at the same magnification. Bar, 10  $\mu$ m.

Determination of flagellar lengths revealed an average length of 1.76  $\mu$ m and a size range from 0 to 5  $\mu$ m. In the wild-type the average flagellar length is about 12  $\mu$ m. The short flagella in the mutant were unable to move the cells through the medium. Instead all cells were found at the bottom of the culture flasks wiggling with their short flagella. Reintroduction of LmxMKK into the deletion mutant restored the wild-type phenotype corroborating a single gene deletion effect. Closer inspection of the mutant cells revealed additional defects (Fig. 2).



**Figure 2:** Ultrastructure of *L. mexicana* wild-type and LmxMCK null mutant (DLmxMCK) flagella. (A-D, G) Sections of wild-type and  $\Delta$ LmxMCK flagella after high-pressure freezing (HPF), freeze-substitution, and Epon embedding; (A, C) wild-type longitudinal and transverse sections; (B, D, G)  $\Delta$ LmxMCK longitudinal and transverse sections. (E, F, H) Chemically fixed transverse flagellar sections of the wild-type (E), and  $\Delta$ LmxMCK (F, H). a, axoneme; p, paraflagellar rod; tj, tight junction. Bars, 0.25  $\mu$ m.

The paraflagellar rod, a crosshatched cytoskeletal structure running along the axoneme in kinetoplastid flagella is missing in 78.5 % of the mutant promastigotes. The rest displayed a rudimentary paraflagellar rod. Moreover, 11 % of all flagella lacked the central microtubule doublet of the canonical 9-plus-2-microtubule structure seen in wild-type flagella. Finally, the mutant promastigotes were found to accumulate membrane fragments in the flagellar pocket (Fig. 3).



**Figure 3:** Ultrastructure of *L. mexicana* wild-type and LmxMCK null mutant ( $\Delta$ LmxMCK) cells.  $\Delta$ LmxMCK promastigotes HPF-cryofixed (A) or chemically fixed (B) containing large amounts of membrane fragments in their flagellar pockets. fp, flagellar pocket; k, kinetoplast; mf, membrane fragments; tz, transition zone. Bar, 0.5  $\mu$ m.

Interestingly, the mutant promastigotes showed delayed lesion development in experimental infections of Balb/c mice. In wild-type *Leishmania mexicana* infections lesion development commences at about 5 weeks post infection whereas in the mutant first swelling of infected feet was observed at 30 weeks post infection. However, amastigotes found in these lesions appeared morphologically normal and transformed back into promastigotes with short flagella after cultivation under appropriate conditions. As flagella are widespread in eukaryotic cells from protists to mammals and a number of human disorders are caused by immotile or misassembled flagella, the study of signal transduction pathways regulating flagellar morphology is of substantial relevance. Here the unflagellated parasite *Leishmania* could function as a suitable model organism.

### Selected Publications

- Wiese M, Wang Q, Görcke I. (2003). Identification of mitogen-activated protein kinase homologues from *Leishmania mexicana*. *Int. J. Parasitol.* 33(14): 1577-1587
- Wiese M, Kuhn D, Grünfelder CG. (2003). Protein kinase involved in flagellar-length control. *Eukaryot. Cell.* Aug 2(4): 769-777

### Investigators

- Martin Wiese
- Daniela Kuhn
- Stephani Tenbreul

## Survival strategies of Plasmodium parasites in hepatocytes

### Zusammenfassung

Wir benutzen den Nagerparasiten *Plasmodium berghei* als einen Modellorganismus, um die Überlebensstrategien von Plasmodien in Hepatozyten zu untersuchen. Im Hepatozyten leben die Plasmodien zunächst in einer parasitophoren Vakuole. Während der Merozoitenbildung wird die Vakuolenmembran zerstört und die Parasiten gelangen ins Wirtszellcytoplasma. In vitro konnten wir beobachten, dass sich die infizierten Zellen nach der Auflösung der Vakuolenmembran abrundeten und frei im Medium schwammen. Diese frei schwimmenden Zellen zeigten intrazellulär Eigenschaften von apoptotischen Zellen. Die Zellmembran blieb dagegen zunächst intakt, was den Schluss nahe legt, dass infizierte Zellen nicht von phagozytierenden Zellen erkannt und eliminiert werden können. Untersuchungen der molekularen Mechanismen dieser Parasit-Wirtszell Interaktionen sollen helfen, die Biologie des Leberstadiums von Plasmodien besser zu verstehen und Strategien zu entwickeln, die die Entwicklung der Parasiten in der Leber hemmen.

### Summary

Using the rodent parasite *Plasmodium berghei* as a model system we investigate survival strategies of *Plasmodium* parasites in hepatocytes. Within the host cell *Plasmodium* parasites live initially in a parasitophorous vacuole. During merozoite formation the vacuole membrane is destructed and the parasites lie free in the host cell cytoplasm. In vitro we observed that upon the degeneration of the PVM, parasitised host cells rounded off and floated in the culture medium. These floating cells exhibited intracellular features of apoptotic cells. However, at first the cell membrane of the host cell remained intact suggesting that infected cells cannot be recognized and eliminated by phagocytising cells. Investigating the molecular mechanisms of these parasite-host cell interactions will help to understand the biology of the liver stage of *Plasmodium* and to improve strategies to inhibit the development of the parasite in the liver.

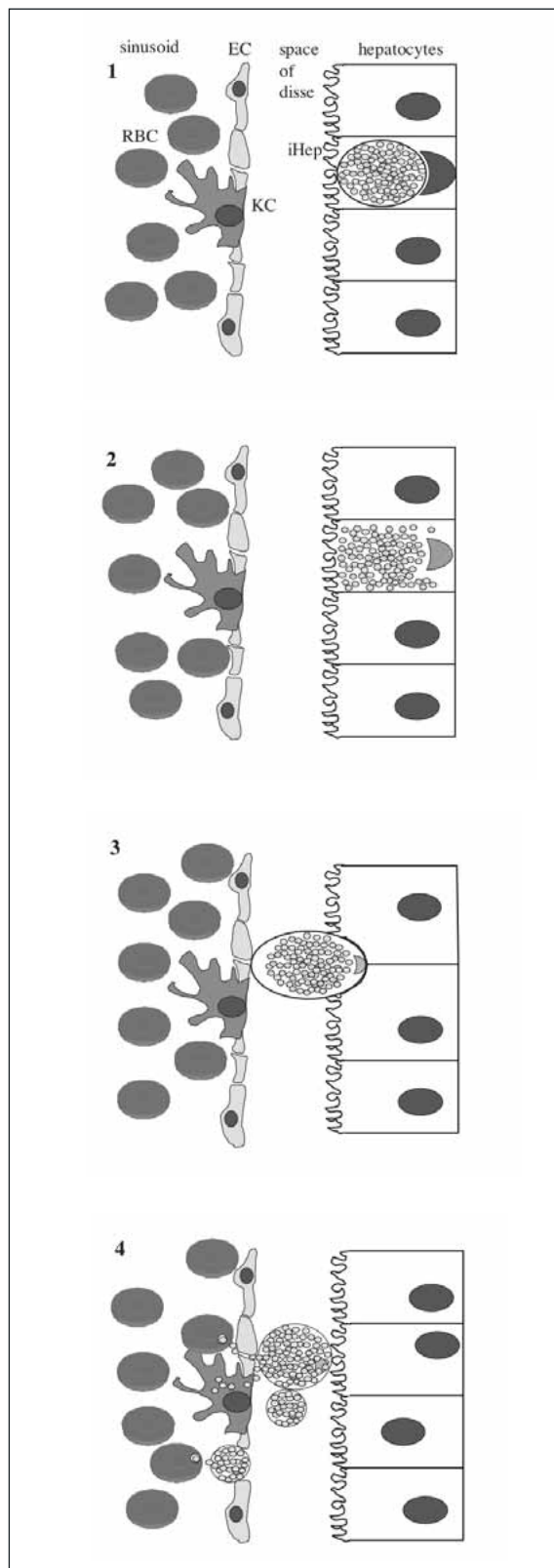
### Project Description and Results

Malaria is caused by parasites of the genus *Plasmodium* and is transmitted by *Anopheles* mosquitoes. During a blood meal infected mosquitoes inject *Plasmodium* sporozoites into the skin of the mammalian host. From there the sporozoites reach the circulatory system and are transported to the liver, where they infect hepatocytes. The invasion of hepatocytes by *Plasmodium*

sporozoites is a well-documented event, but little is known how the parasite survives in the host cell and how exoerythrocytic merozoites are finally liberated. Although the host cell has principally the capacity to counteract the infection by committing suicide, *Plasmodium* parasites can obviously grow and develop intracellularly suggesting that the parasite interferes with pathways leading to programmed cell death (apoptosis). In order to investigate whether parasite infection protects the host cell from apoptosis, we treated two days infected cultures with concentrations of peroxide which induces programmed cell death in non-infected cells. Immunofluorescence studies revealed that infected cells are indeed protected against peroxide treatment confirming our assumption that the presence of the parasite confers resistance to apoptosis to its host cell. As long as the parasite develops and grows in the hepatocyte it is an advantage for the pathogen to support the survival of the host cell. But what happens when merozoites are formed which must leave the cell to infect red blood cells? We examined the final stage of parasite development in transformed hepatic cell lines and in primary hepatocytes in vitro and observed very interesting changes in infected cells. Three days post infection most *P. berghei*-infected cells lost adherence to the surface and to other cells in the culture. They rounded off and floated into the culture supernatant. Floating infected cells exhibited features of early apoptotic cells including nuclear condensation of the host cell nucleus, cytochrome c release from the mitochondria and caspase activation. However, another early marker of apoptosis, the loss of cell membrane asymmetry, could not be detected for several hours in infected floating cells and was only apparent briefly before merozoites are released.

What could be the biological relevance of these observations? Our working hypothesis is that in vivo parasitised cells loose contact to their neighbouring cells and are bulged out between the normal hepatocytes. The later phases of intracellular parasite development are taking place in the space of disse or in the sinusoids of the liver (figure 1). Since the membrane of infected floating cells was found intact it is reasonable to assume that parasitised cells cannot be recognized by phagocytosing cells of the immune system. We believe that the observed membrane integrity in an otherwise apoptotic cell is actively preserved by the parasite and can thus be considered as a so far unknown immune evasion mechanism.





**Figure 1:** Suggested in vivo development of exoerythrocytic merozoites. KC: Kupffer cells, iHep: infected hepatocyte, RBC: red blood cells, EC: endothelial cells

### Selected Publications

- Saeftel M, Krueger A, Arriens S, Heussler V, Racz P, Fleischer B, Brombacher F, Hoerauf A. (2004). Mice deficient in interleukin-4 (IL-4) or IL-4 receptor alpha have higher resistance to sporozoite infection with *Plasmodium berghei* (ANKA) than do naive wild-type mice. *Infect Immun* 72: 322-31.
- Heussler V.T., Rottenberg S., Schwab R., Kuenzi P., Fernandez P.C., McKellar S., Shiels B., Chen Z.J., Orth K., Wallach D., Dobbelaere D.A. (2002). Hijacking of host cell IKK signalosomes by the transforming parasite *Theileria*. *Science* 298: 1033-6.
- Heussler V., Küenzi P., Fraga F., Hemmings B., Dobbelaere D. (2001). Differential role for the PI 3-kinase-Akt pathway in proliferation and survival of *Theileria*-transformed Leukocytes. *Cell Microbiol* 3: 1-15
- Heussler V., Fernandez P., Machado J., Botteron C., Dobbelaere D. (1999). The intracellular parasite *Theileria parva* protects infected T cells from apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7312-7

### Cooperating Partners

- Andreas Krüger, Department of Molecular Parasitology, BNI
- Mo Klinkert, Department of Molecular Medicine, BNI
- Stefan Huber, University of Tübingen
- Maria Mota, Instituto Gulbenkian de Cienia, Oeiras, Portugal

### Investigators

- Volker Heussler
- Stefanie Bolte
- Ulrike Fröhlke
- Sebastian Horstmann
- Gunnar Müller
- Claudia van de Sand





---

# Medical Microbiology Section

**Selected Scientific Projects**  
**Ausgewählte wissenschaftliche Projekte**

## Medical Microbiology Section

### Chairman's Summary

The Medical Microbiology Section combines the Departments of Immunology, Virology, and Helminthology, the Central Diagnostic Unit and the animal facilities. Selected projects are described in the following reports.

The Department of Immunology is mainly concerned with the immune response against parasites but also performs work in basic immunology. Investigations on the role of T cells in malaria show a dichotomy between immunopathogenetic influence and protective function. The role of NK cells and of cytokines of the innate immune system in the immune defence against *Trypanosoma cruzi* are investigated and genetic loci determining resistance to experimental Chagas' disease are identified. The unknown function of the CD83 molecule, a member of the immunoglobulin superfamily, is analysed. Transgenic mice were generated in which either the CD83 immunoglobulin fusion protein is secreted by MHC class II positive cells or the CD83 molecule is expressed under the control of the MHC class I promoter. Both of these types of mice have interesting phenotypes indicating that CD83 in fact is important for T cell ontogeny and activation. How heat shock proteins can act as danger signals in the immune system is investigated.

Research in the Department of Virology is mainly concerned with haemorrhagic fever viruses. Lassavirus replication, the epidemiology and pathogenesis of Lassa fever and novel diagnostic procedures. A new sero-diagnostic test for Dengue fever was used in Hué, Vietnam, for epidemiological investigations. The RNA helicase complex of Flaviviruses and Arenaviruses was investigated with respect to sensitivity to different lead substances with the aim of defining new inhibitor molecules. The role of glycosylation of the V3 loop of HIV-1 gp120 protein for the effectivity of neutralizing antibodies is investigated in a collaborative project at the University of Hamburg. In addition to the well established PCR-methods to detect Lassa, Ebola and Marburg viruses (including all substrains), new real-time PCRs were developed and validated for a number of tropical viruses.

The Department of Virology received high public attention due to its taking part in the identification of the SARS virus. Several cases with virus-induced acute haemorrhagic fever (VHF) in Germany and other European Countries. For these patients an emergency diagnostic procedure had to be established. On average a final result is obtained within 6 hours after arrival of the

blood specimens in the L4 laboratory. A 24 h emergency hotline is installed and can be reached day and night via 0049-40-42818-0. Since the biosafety level 4 containment laboratory of the Department now has been operating without difficulties for more than 20 years, experts from several other European countries came to obtain advice about construction and maintaining of such a laboratory.

The Department of Helminthology concentrated on filariasis research. The department had performed work on the immune mechanisms active against filaria in a mouse model (infection of BALB/c mice with *Litomosoides sigmodontis*, that allows the development of microfilaria producing worms from infective larvae). This model was used to identify the interactions of cytokines and effector cells and also to prove the importance of *Wolbachia* endosymbionts for fertility and survival of the worms. This has led to the identification of a new treatment strategy using antibiotics to target the endobacteria. Clinical studies in Ghana and India are performed that show that depletion of endobacteria from *O. volvulus* lead to longterm depletion of microfilaria due to filaricidal effects on adult worms in onchocerciasis and lymphatic filariasis. In onchocerciasis, the investigation of the T cell response of patients with the generalized form of the disease has led to the identification of regulatory T cells that are responsible for the specific immunosuppression in these patients. Due to the leave of Dr. Achim Hoerauf to the University of Bonn the Department will not be continued in its present form but (a) research group for helminthology will be established to continue filariasis research.

The Central Diagnostic Unit consists of combined laboratories from the Departments of Immunology, Virology and Molecular Parasitology. It performs the direct identification of parasites, bacteria and viruses by microscopy, cultivation and molecular detection tests as well as the serodiagnosis of parasitic, bacterial and viral infections. New diagnostic methods developed by the research laboratories are evaluated and eventually incorporated into the diagnostic routine.

Since 2002 the Central Diagnostic Unit is appointed by the Federal Ministry of Health as the National Reference Centre for Tropical Infections. Because of its specialization the Unit receives material submitted from all parts of Germany and also from Denmark and Austria. In 2003 a research group for molecular diagnostics headed by Dr. Christian Drosten was established that works on molecular methods to widen the spectrum of diagnostic procedures to other rare infectious agents such as microsporidia, trypanosomes, rickettsia and several fever viruses.

Experimental investigations in animals are an essential component of research in Tropical Medicine. Cer-

tain parasites can only be maintained by passage in animals and immunization for producing monoclonal and polyclonal antibodies has to be performed in animals. Studies on defense mechanisms and possible vaccines against plasmodia, *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* were carried out in mice. The Laboratory Animal Facility cooperates in a number

these scientific projects and it supports and advises scientists in planning and executing such experimentation in accordance with the regulations of the Animal Protection Law.

Bernhard Fleischer

## Sektion Medizinische Mikrobiologie

### Zusammenfassung des Sprechers

In der Sektion Medizinische Mikrobiologie sind die Abteilungen für Immunologie, Virologie, Helminthologie, die Mikrobiologische Zentraldiagnostik (MZD) und das Tierhaus zusammengefaßt. Ein Teil der wissenschaftlichen Arbeiten ist in den folgenden Projektbeschreibungen dargestellt.

Die Arbeiten der Abteilung für Immunologie beschäftigen sich vorwiegend mit der Immunantwort gegen parasitäre Infektionserreger, aber auch mit grundlegenden Fragen der Immunologie. Die Arbeiten betreffen die Rolle von T-Zellen bei der Pathogenese der Malaria sowie die Entwicklung neuer Methoden der Immunisierung gegen Plasmodien, beides insbesondere durchgeführt im Modell der *Plasmodium berghei* Infektion der Maus. Die Immunantwort gegen *Trypanosoma cruzi* wurde untersucht, die Rolle verschiedener Effektorzellen, Zytokine und Komponenten des angeborenen Immunsystems, und die Frage, welche Loci Resistenz gegen die Infektion verleihen. Mehrere transgene Mäuse wurden hergestellt, die das CD83 Molekül, ein Mitglied der Immunoglobulinen-Superfamilie mit unbekannter Funktion ektopisch exprimieren. Diese Mäuse zeigen interessante Phänotypen, die helfen werden, die unklare Funktion dieses Moleküls zu erforschen.

Die Arbeiten der Abteilung Virologie betreffen alle Aspekte des Lassavirus, die Replikation des Virus, die Epidemiologie und Diagnostik sowie Pathogenese der Erkrankung. Die RNA-Helicase als Angriffspunkt der Chemotherapeutika von verschiedene Arena- und Flaviviren wurde untersucht. Weiterverfolgt wurde die Frage, welchen Einfluß die Glykosylierung auf die Expression oder Maskierung von neutralisierenden Epitopen des HIV hat. Zusätzlich zu den bislang vorhandenen PCR-Methoden zur Identifizierung aller bekannten Stämme von Lassa-, Ebola- und Marburgvirus wurden PCR Assays für weitere tropische Viren entwickelt. Aus diesen Arbeiten ging die Identifizierung des SARS Coronavirus hervor.

Für Fälle von viralem hämorrhagischen Fieber wurde ein Bereitschaftsdienst der Virologie eingerichtet werden, da durch die aufwendigen Quarantäne- und Sicherheitsmaßnahmen eine schnelle Diagnose innerhalb von Stunden nötig ist. Im Durchschnitt vergehen nur 6 Stunden vom Eintreffen der Probe bis zur Diagnose. Ein Notruf wurde eingerichtet und ist über 040 428180 rund um die Uhr zu erreichen. Die Diagnostik wird kompliziert durch die Beschreibung neuer Virusstämme, die

von den herkömmlichen Tests nicht erfasst werden. Da das Hochsicherheitslabor inzwischen mehr als 20 Jahre in Betrieb ist, kamen Experten aus anderen Ländern, um sich für den Bau solcher Laboratorien beraten zu lassen.

Die Abteilung für Helminthologie wurde am Ende des Berichtszeitraumes durch die Wegberufung von Dr. Achim Hoerauf geschlossen und wird zunächst als Arbeitsgruppe weitergeführt. Sie hatte sich mit verschiedenen Aspekten der Filarien beschäftigt. Als Modell der lymphatischen Filariose steht die Infektion der BALB/c Maus mit dem Erreger *Litomosoides sigmodontis* für die Erforschung grundlegender Fragen der Immunabwehr, der Impfung und der Chemotherapie zur Verfügung. In diesem Modell, in dem die vollständige Entwicklung von der infektiöse Larve bis zum erwachsenen Mikrofilarien-produzierenden Wurm möglich ist, war von Achim Hoerauf und Kollegen die Bedeutung der symbiontischen Endobakterien für die Fertilität der erwachsenen Würmer bewiesen worden. Laufende Arbeiten charakterisierten die T-Zell-Antwort der Maus gegen *Litomosoides sigmodontis*, insbesondere das Zusammenspiel verschiedener Zytokine.

Die Onchocerciasis Forschung stand weiterhin im Mittelpunkt der Arbeiten. Die bei Patienten mit generalisierter Infektion gefundenen regulatorischen T-Zellen wurden auf klonaler Ebene untersucht, sie sind für die spezifische Immunsuppression bei diesen Patienten verantwortlich. Weiter verfolgt wurde die klinische Therapie mit Tetrazyklin, um die endosymbiotischen Wolbachien aus den Würmern zu entfernen. Klinische Studien in Ghana und Indien ergaben, dass die Abtötung der Wolbachien zu schweren und langandauernden Schäden des erwachsenen Wurmes führt. Dies gilt insbesondere auch für die lymphatische Filariosis, für die die Antibiotikatherapie ebenfalls eine neue Therapieoption darstellt.

Die **Mikrobiologische Zentraldiagnostik** des BNI führt die direkte Identifizierung von Erregern bei Patienten mit bakteriellen, parasitären und viralen Infektionen durch sowie die Serodiagnose bei Infektionen mit Bakterien, Parasiten, Rickettsien und Viren. Sie ist *Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger*. Wegen ihrer Spezialisierung erhält die Zentraldiagnostik Materialien aus allen Teilen Deutschlands und auch aus Dänemark und Österreich zugeschickt. Das P4-Labor wird regelmäßig für diagnostische Untersuchungen bei Verdacht auf hämorrhagisches Fieber in Anspruch genommen. Es ist in das europäische Netzwerk zur Diagnostik hämorrhagischer Fieberviren eingebunden. Neue diagnostische Methoden, die in den Forschungslaboratorien entwickelt werden, werden bewertet und

schließlich in die diagnostische Routine einbezogen.

Experimentelle Untersuchungen an Tieren sind ein essentieller Bestandteil der tropenmedizinischen Forschung. Bestimmte Parasiten können nur am Leben gehalten werden, wenn sich in Tieren vermehren. Immunisierungen zur Gewinnung von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern müssen in Tieren durchgeführt werden. Alle Untersuchungen zu Abwehrmechanismen und zur Effektivität von Impfstoffen gegen *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania major*, und gegen *Litomosoides sigmodontis* wurden in Mäusen vorgenommen. Das **Tierhaus** arbeitet in mehreren die-

ser wissenschaftlichen Projekte mit und unterstützt und berät die Wissenschaftler bei der Planung und Durchführung solcher Untersuchungen in Übereinstimmung mit den Vorschriften des Tierschutzgesetzes. Der Gesundheitszustand der Tiere (fast ausschließlich Mäuse) ist ausgezeichnet, Untersuchungen auf Tierpathogene werden regelmäßig durchgeführt und waren immer negativ.

Bernhard Fleischer

## Medical Microbiology Section

### Department of Immunology

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Head\*  
PD Dr. Arne von Bonin  
Dr. rer. nat. Minka Breloer\*  
Dr. Thomas Jacobs\*

#### Associated External Members

Dr. Thomas F. Fenner\*  
Prof. Erich Mannweiler

#### Visiting Scientists

Dr. Hamzeh Mubarak, Damaskus, Syrien  
Prof. Werner Apt, Santiago de Chile  
Prof. Balachandran Ravindran, Bhubaneswar, India

#### Laboratory von Bonin

*until 11/2003*

PD Dr. Arne von Bonin

#### Doctoral / Graduate Students

Lucie Dörner  
Friedericke Jönsson\*  
Solveig Moré  
Anke Osterloh\*  
Matthias Wolenski\*

#### Technical Staff

Svenja Ehrlich\*  
Christiane Steeg\*

#### Visiting Scientists

Robert Wallin, Stockholm, Sweden

#### Laboratory Jacobs

Dr. Thomas Jacobs\*

#### Technical Staff

Iris Gaworski\*

#### Doctoral / Graduate Students

Anne Jo Berkau\*  
Klaus Grywna  
Janine Kukula  
Thorsten Lieke\*  
Sonja Niknafs  
Tanja Plate  
Beate Schmitter  
Yvonne Süßmuth\*  
Susanne Tartz\*

#### Laboratory Breloer

Dr. Minka Breloer\*

#### Technical Staff

Alexandra Veit\*

#### Doctoral / Graduate Students

Franziska Meyer-Stiegen\*

### Department of Virology

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Herbert Schmitz, Head\*  
Dr. Peter Borowski\*  
Petra Emmerich\*  
Dr. Stefan Günther\*  
Dr. Beate Kümmerer\*  
Dr. Michael Schreiber\*

#### Doctoral / Graduate Students

Imke Sawinski\*

#### Visiting Scientists

Dr. Sunday Omilabu, Lagos, Nigeria  
Bae Hi-Gung, Berlin, Germany

#### Laboratory Borowski

Dr. Peter Borowski\*

#### Doctoral / Graduate Students

Johanna Deinert  
Andrea Haas\*  
Philip Hartjen\*  
Michael Reinholz\*  
Sarah Schalinski\*  
Anna Schoof\*  
Roman Schüssler\*  
Mareike Windelberg

#### Laboratory Günther

Dr. Stephan Günther\*

#### Scientific Staff

Dr. Marcel Asper\*

#### Doctoral / Graduate Students

Meike Haß\*  
Dirk Heimsoth  
Stefanie Müller\*  
Christina Röser  
Simon Vieth

#### Technical Staff

Beate Becker-Ziaja\*  
Antje Rhode

#### Laboratory Kümmerer

Dr. Beate Kümmerer\*

#### Doctoral / Graduate Students

Stephanie Bovensmann\*  
Annette Maczurek\*

#### Technical Staff

Matthew Bick  
Stephanie Wurr\*

#### Laboratory Schreiber

Dr. Michael Schreiber\*

#### Doctoral / Graduate Students

Heiko Hauser\*  
Martin Kirst  
Svenja Polzer  
Birko Schwalbe\*  
Ingo Thordsen  
Melanie VanYperen\*  
Markus Vossmann\*  
Tobias Wolk



## Department of Helminthology *until 07/2003*

### Scientific Staff

PD Dr. Achim Hörauf, Head  
 Dr. Sabine Mand  
 Dr. Kenneth Pfarr\*  
 Dr. Judith Satoguina\*  
 Dr. Michael Saeftel  
 Dr. Lars Volkmann

### Associated Scientific Staff

Sandra Arriens\*  
 Maria Brehm  
 Prof. Dr. Dietrich Büttner\*  
 Prof. Dr. Rolf Garms\*

### Doctoral / Graduate Students

Ulrike Heider\*  
 Jan Klukowski  
 John Larbi\*  
 Christine Lohmann  
 Regine Nowak\*  
 Sabine Specht  
 Esther Weyand

### Technical Staff

Ingeborg Albrecht\*  
 Marlies Badusche\*  
 Kerstin Fischer\*

### Visiting Scientists

Jenny Djuardi MD, Jakarta, Indonesia  
 Michelle Lizotte-Waniewski MS, Amherst, USA  
 Prof. Balachandran Ravindran, Bhubaneswar, India  
 Prof. Dr. Ohene Adjei, Kumasi, Ghana

### Laboratory Fischer

Dr. Peter Fischer\*

### Technical Staff

Insa Bonow\*

### Doctoral / Graduate Students

Simone Klüber  
 Michaela Krämling  
 Tim Oqueka\*  
 Sven Pischke

### Laboratory Erttmann

PD Dr. Klaus Erttmann\*

### Technical Staff

Silke van Hoorn\*

### Doctoral / Graduate Students

André Kleensang

## Central Diagnostic Unit

National Reference Centre for Tropical Infections

### Medical Microbiology

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Head\*  
 Dr. Gisela Bretzel\*  
 Dr. Sebastian Graefe\*  
 Dr. Stefanie Kramme\*  
 Jens Matten (AiP)\*  
 Alexandra Schulz (AiP)

#### Technical Staff

Fatma Firat\*  
 Sabine Köhler\*  
 Britta Liedigk  
 Birgit Mannes\*  
 Ute Melhoop\*

Gerda Nippold\*  
 Monika Picker\*  
 Manuela Reisig

### Laboratory Bretzel

Dr. Gisela Bretzel\*

### Doctoral / Graduate Students

Vera Sigmund\*

### Laboratory Drosten

#### Molecular Diagnostics Group

Dr. Christian Drosten\*

#### Scientific Staff

Dr. Marcus Panning\*

#### Technical Staff

Britta Liedigk\*  
 Nadine Petersen

### Doctoral / Graduate Students

Michaela Gruber\*

Klaus Grywna\*  
 Florian Hänsel  
 Luciano Luna\*  
 Susanne Pfefferle

Ansatasie Queudieu

### Visiting Scientists

Dr. Anna Papa, Thessaloniki, Greece  
 Dr. Helena Rebelode Andrade, Lisbon, Portugal  
 Dr. Mulangu Sabue, Kinshasa, Dem. Rep. of Congo

### Virology

Prof. Dr. Herbert Schmitz\*

#### Scientific Staff

Petra Emmerich\*

#### Technical Staff

Corinna Benthien  
 Stephanie Max  
 Angela Parczani-Hartmann  
 Nadine Petersen  
 Gabriele Rietdorf

### Clinical Laboratory

Prof. Dr. Manfred Dietrich (*until 11/2002*)  
 Prof. Dr. Egbert Tannich\* (*since 12/2002*)

#### Technical Staff

Sylvia Bücker  
 Christina Klimpki  
 Manuela Lemke  
 Ursula Olcese  
 Anja Rademacher\*  
 Anke Reinkemeier  
 Claudia Sander-Jülch\*  
 Doris von Schassen  
 Christine Wegner\*  
 Iris Zielke

## Animal Facilities

Dr. Thomas Schüler\*

#### Technical Staff

Beate Richter\*

#### Support Staff

Arshad Ali\*  
 Horst Fasel  
 Yvonne Richter\*  
 Karin Wojanowski\*  
 Wanda Ziglow\*

## CTLA-4 dependent regulation of T cells during Malaria

### Zusammenfassung

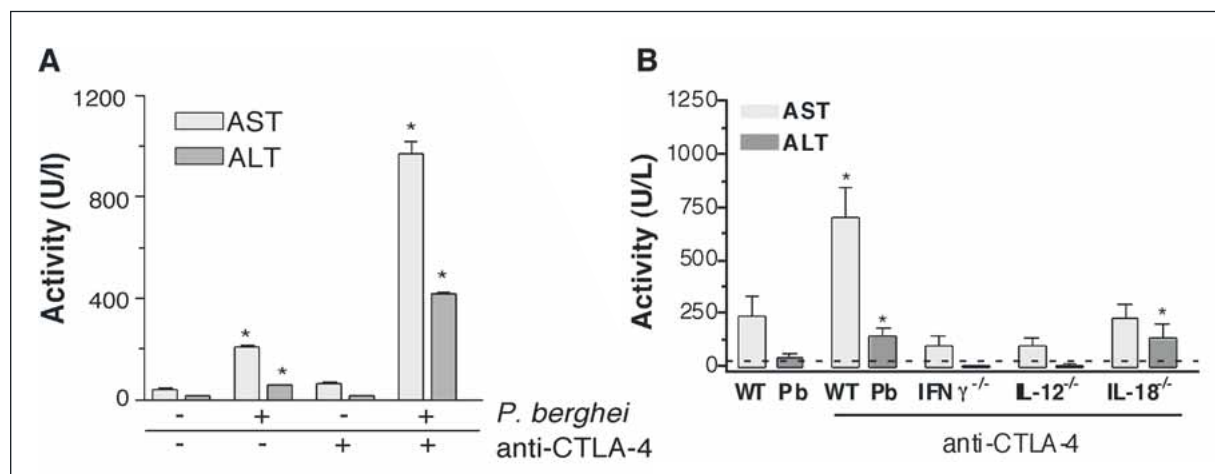
T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung der Malaria und sind sowohl an der Kontrolle der Leberstadien, als auch an der Kontrolle der Blutstadien beteiligt. Eine Aktivierung von T-Zellen während der Leberphase induziert keine Pathologie, wodurch diese Phase in der Regel ohne Symptome verläuft. Im Gegensatz dazu wird die Blutphase von der charakteristischen Symptomatik der Malaria und der damit verbundenen Pathologie begleitet. Eine Schlüsselstellung bei der Pathogenese nehmen dabei T-Zellen ein. Insbesondere Th1-Zellen und die damit assoziierten Zytokine IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  scheinen ursächlich an der Pathologie der schweren Malaria beteiligt zu sein. Aus früheren Arbeiten wissen wir, dass CTLA-4 (CD152) an der Kontrolle der T-Zellen beteiligt ist. Dieses Molekül ist ein negativer Regulator auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen und wird im Verlauf der Malaria induziert. Eine Blockade dieses Moleküls in einem Mausmodell der Malaria führt zwar zu einer verstärkten Aktivierung von T-Zellen, aber induziert gleichzeitig eine Pathologie in verschiedenen Organen. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Expression von CTLA-4 zu einer Kontrolle von T-Zellen in verschiedene Gewebe führen kann und dadurch das Ausmaß der Entzündung kontrolliert wird.

### Summary

T cells were shown to play an important role in the control of malaria during the liver stage as well as during the blood stage of the disease. An activation of T cells during the liver phase is not associated with any symptoms, whereas an activation of T cells during the blood stage contribute to the typical symptoms of malaria. T cells were shown to play a key role in the development of pathology. Especially Th1 cells and their characteristic cytokines IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  were shown to be involved in pathology. Recently it was shown that CTLA-4 (CD152) could regulate the function of T cells. This molecule expressed on the surface of activated T cells and its expression is induced during malaria. A blockade of this molecule leads to an increased activation of T cells but was also accompanied by a severe pathology in various organs. Our studies have shown that an expression of CTLA-4 leads to a control of T cells in peripheral tissues and thus providing a mechanism by which inflammation could be controlled.

### Introduction

T cells play a key role in the control of various pathogens by either providing direct effector molecules or by regulating other branches of the immune system. However the immune response has to be tightly regulated to prevent pathology. Recently, co-stimulatory molecules that deliver negative signals to T cells were described. CTLA-4 (CD152) has a sequence homology to CD 28 but is only expressed on activated T cells. Several studies have shown that CTLA-4 plays an essential inhibitory role and is involved in the induction of peripheral tolerance. Studies at the Bernhard Nocht Institute have shown that during human malaria CTLA-4 is



**Figure 1:** Serum levels of liver-enzymes in *P. berghei* infected mice at day 8 after infection. (A) *P. berghei* infected displayed an increased level of liver-enzymes that further increased dramatically upon blockade of CTLA-4 by a monoclonal antibody against CTLA-4. (B) *P. berghei* infected mice that are deficient for pro-inflammatory cytokines are resistant for liver-pathology induced by CTLA-4 blockade.

expressed at a very high number on T cells. Since in human as well as in rodent malaria T cells are involved in protection, but at the same time in pathology, the T cell response has to be tightly regulated. We investigated in the current study how CTLA-4 is involved in this regulation.

### Project Rescription and Results

During the course of malaria several organs develop pathology. In the present work we studied the mechanisms leading to inflammation of different tissue during the erythrocyte stage of rodent malaria. During infection mice developed an inflammation of the liver, associated with infiltration of T cells, although only little tissue damage could be observed. Histological analysis revealed the presence of CTLA-4 positive T cells in the liver parenchyma. To study the influence of CTLA-4 expression on liver inflammation, mice were treated with an antibody against CTLA-4. Treated mice suffered from a dramatically increased liver pathology. Using cytokine-deficient mice we found that pathology was dependent on the presence of IL-12 and IFN- $\gamma$ . To further study the mechanisms that lead to an enhanced pathology, we analyzed cytokine-production from liver derived T cells. In infected mice the frequency of IFN- $\gamma$  producing cells in the liver was low. In contrast, in anti-CTLA-4 treated mice larger numbers of IFN- $\gamma$  producing cells were detectable. Our results indicate that activated T cells during the erythrocyte stage of malaria can induce pathology due to secretion of pro-inflammatory cytokines. Moreover, these results provide evidence that CTLA-4 expression can restrict T cell function in inflamed organs and might therefore prevent pathology.

### Selected Publications

- Jacobs T., Graefe, S.E.B., Niknafs, S., Gaworski, I. & Fleischer, B. (2002). Murine malaria is exacerbated by CTLA-4 blockade. *J. Immunol.* 169: 2323-2329
- Jacobs T., Plate T., Gaworski G. & Fleischer B. (2004). CTLA-4 ligation prevents T-cell induced liver injury during *P. bergeri* blood-stage malaria. *Eur. J. Immunol.* 34: 972-80.

### Funding

- Studienstiftung des Deutschen Volks

### Investigators

- Thomas Jacobs
- Iris Gaworski
- Sebastian Graefe
- Thorsten Lieke
- Tanja Plate
- Susanne Tartz

## Murine Chagas' disease: Requirements for Th1 inducing cytokines and NK cell activity in an effective immune response

### Zusammenfassung

Der einzellige Parasit *Trypanosoma cruzi* ist der Erreger der Chagas-Krankheit des Menschen. Immunität des Wirtes ist abhängig von einer proinflammatorischen T-lymphozytären Immunreaktion. Wir haben in IL-12- bzw. IL-18- defizienten Mäusen untersucht, ob diese unterschiedlich suszeptibel gegenüber dem Parasiten sind. Während IL-12<sup>-/-</sup> Mäuse auch sehr niedrigen Infektionsdosen erlagen, waren IL-18<sup>-/-</sup> Mäuse vergleichbar resistent wie Wildtyp Kontrollen. Parasitäre Gewebslasten wurden an Tag 14 in einer quantitative PCR verglichen. In Geweben von IL-12<sup>-/-</sup> Mäuse waren sie deutlich erhöht, v.a. in der Leber; bei IL-18<sup>-/-</sup> Mäusen waren sie mit denen von Kontrollmäusen vergleichbar. Die Expression von IL-12 ist demnach essentiell in der Immunabwehr gegenüber *T. cruzi*, während die Expression von IL-18 nicht zu einer Steigerung der Resistenz führt. IL-12 ist u.a. für die Aktivierung von NK-Zellen notwendig. Die Parasitämie in NK-Zell-depletierten Mäusen war signifikant erhöht, wenngleich Gewebslasten nicht verändert waren. Dieser Effekt war Perforin-unabhängig.

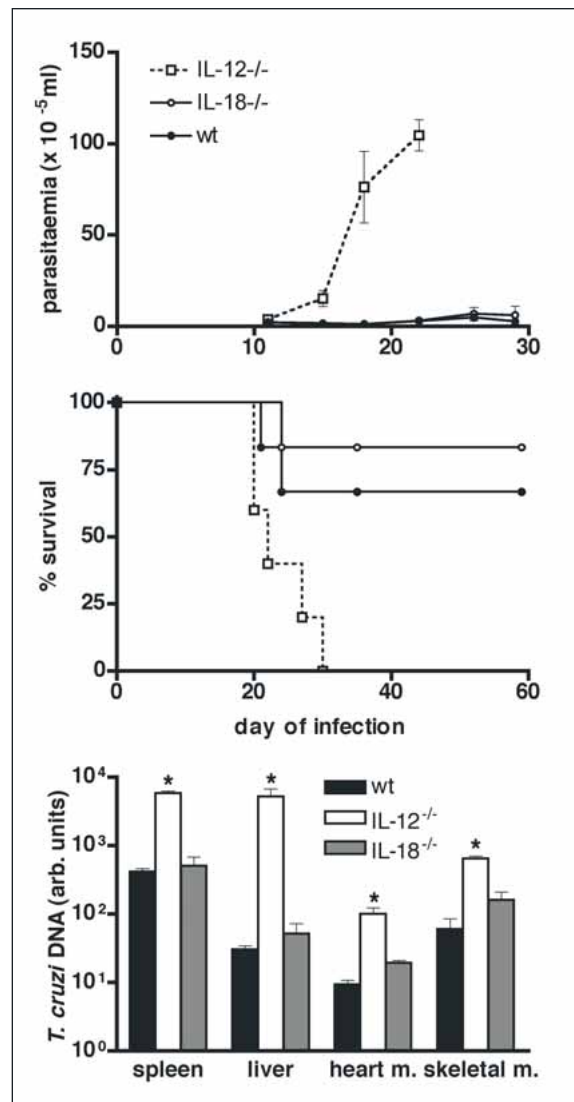
### Summary

The protozoan pathogen *Trypanosoma cruzi* causes Chagas' disease in man. A protective immune response by the host depends on pro-inflammatory T cell reactivity. We investigated the requirements for expression of IL-12 and IL-18 in C57BL/6 mice in instigating such a response. IL-12<sup>-/-</sup> mice were susceptible to very low infectious doses, whereas IL-18<sup>-/-</sup> mice resisted an infection to the same extent as wildtype controls. Parasite tissue burdens were compared on day 14 by real time quantitative PCR. Parasite infiltration was vastly increased in tissues of IL-12<sup>-/-</sup> mice, most notably in the liver, whereas in IL-18<sup>-/-</sup> mice, it was comparable to wildtype controls. Thus, IL-12 is essential for protective immunity to *T. cruzi* in this model, while IL-18 is dispensable. NK cells (that are activated by IL-12) showed contact-dependent effector function against free trypanosomes in vitro. Parasitaemia in NK cell-depleted mice was significantly increased, but tissue parasite burdens were not altered. This effect was found to be perforin-independent.

**Figure 1.** Course of *T. cruzi* infection in mice deficient of either IL-12 or IL-18. Mice were infected with an intermediately lethal dose (10<sup>3</sup> trypomastigotes). Tissue parasite burdens were determined by quantitative real-time PCR. Relative *T. cruzi* loads are expressed as ratio of parasite DNA to host β-actin DNA.

### Introduction

Chagas' disease is a major cause of morbidity and mortality in endemic countries of Latin America. The pathogenesis of the disease is not fully understood, but both host and parasite factors are known to contribute to defining the severity of the disease. Chronic inflammation is possibly mediated by parasite persistence. Acquired T cell mediated immunity and Th1 type cytokines are crucial in host resistance, whereas the role of innate immune responses are less well understood. Using N2 backcross offspring of susceptible C57BL/6 and resistant B6D2F1 mice, we mapped three genetic loci to chromosomes 5, 13 and 17 that are linked to susceptibility to lethal experimental *T. cruzi* infection. A real time PCR assay for quantitative comparison of parasite tissue burdens was established. Susceptible mice har-



bour 10 to 100 fold more parasites within various organs such as heart muscle or the spleen. IL-12 is expressed by activated macrophages and augments the generation of Th1 cells, the production of IFN- $\gamma$  and the activation of NK cells. IL-18 has been shown to augment IFN- $\gamma$  expression and NK cell activation in the presence of IL-12. We used C57BL/6 mice deficient of IL-12p40 or of IL-18 to determine differential requirements for these Th1 inducing cytokines in the implementation of a protective immune response. We analysed trypanocidal effector functions of NK cells and their contribution to innate resistance to the parasite.

### Project Description and Results

IL-12<sup>-/-</sup> mice were highly susceptible to *T. cruzi* infection and succumbed to low infective doses, displaying high parasitemia and tissue parasite burdens on day 14 of infection (fig. 1). IL-18<sup>-/-</sup> mice were found to resist low infective doses to the same extent as wildtype mice. Tissue burdens were not significantly increased in these mice. IFN- $\gamma$  levels in the sera of infected mice, as well as in supernatants of splenic T cell cultures, were decreased in IL-18<sup>-/-</sup> mice, and diminished in IL-12<sup>-/-</sup> mice. IL-4 levels were significantly increased in supernatants from IL-12<sup>-/-</sup> mice but not from IL-18<sup>-/-</sup> mice, indicating that the deficiency of IL-18 did not reverse the strong Th1 biased immune response of C57BL/6 mice to *T. cruzi* infection, while IL-12 was required to mount a Th1 response. These results imply that other than IL-12, IL-18 is dispensable in the generation of a protective pro-inflammatory immune response to experimental *T. cruzi* infection in mice.

The role of NK cells in murine Chagas' disease was further analysed. Splenic NK cells from naive mice were found to be activated by co-culture with trypanosomes. *T. cruzi*-infected mice displayed increased levels of parasitaemia when NK cells were depleted, but tissue parasite burdens and mortality rates were not affected. NK cells isolated from spleen displayed intimate interaction with epimastigotes in vitro (fig. 2) and exhibited a contact-dependent trypanocidal activity. Cytotoxic granules of NK cells were found to be required, but the effect was perforin-independent, since it was also seen with NK cells from perforin knockout mice. These results imply that NK cells primarily act on extracellular trypanosomes by a contact-dependent, perforin-independent mechanism that contributes to restricting parasitaemia.



**Figure 2.** Scanning electron micrograph showing intimate interaction between splenic DX5<sup>+</sup> NK cells (purified by magnetic cell sorting) and epimastigotes of *T. cruzi* (12000x).

### Selected Publications

- Graefe SEB, Wiesgigl M, Gaworski I, Macdonald A, Clos J (2002). Inhibition of HSP90 in *Trypanosoma cruzi* induces a stress response but no stage differentiation. *Eukaryotic Cell* 1: 936-43
- Graefe SEB, Meyer BS, Müller-Myhsok B, Drosten C, Laue T, Steeg C, Nürnberg P, Fleischer B (2003). Murine susceptibility to Chagas' disease maps to chromosomes 5 and 17. *Genes Immun* 4: 321-5
- Graefe SEB, Jacobs J, Gaworski I, Klauenberg U, Steeg C, Fleischer B (2003). Interleukin-12 but not interleukin-18 is required for immunity to *Trypanosoma cruzi* in mice. *Microbes Infect* 5: 833-9
- Lieke T, Graefe SEB, Klauenberg U, Fleischer B, Jacobs T (2004): NK cells contribute to the control of *Trypanosoma cruzi* infection by killing free parasites by perforin-independent mechanisms. *Infect Immun*, submitted

### Cooperating Partners

- Birgit S. Meyer, Peter Nürnberg  
Max-Delbrück-Center, Berlin

### Investigators

- Sebastian Graefe
- Bernhard Fleischer
- Thomas Jacobs
- Ulricke Klauenberg
- Thorsten Lieke
- Christiane Steeg



## The role of HIV gp120 and CXCR4 N-glycans in HIV pathogenesis.

### Zusammenfassung

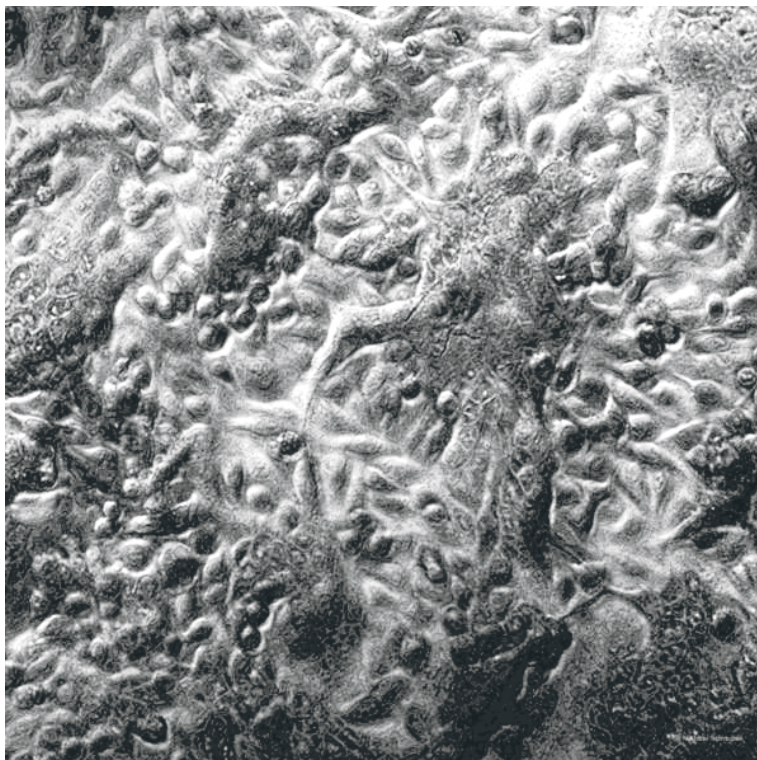
Eine Infektion mit dem HIV-1 erfolgt nach Bindung des gp120 Hüllproteins an das humane CD4 und an einen der Korezeptoren CXCR4 oder CCR5. In unseren Studien haben wir untersucht welche Rolle die N-Glykane am gp120 und am CXCR4 für die Infektion mit HIV spielen. Die Ergebnisse zeigen, dass zwei N-Glykane, das g15 im V3 loop und das N-Glykan g1 am CXCR4, die virale Fitness sowie die Permissivität der Zellen beeinflussen. Das N-Glykan g15 übt zwei verschiedene Funktionen aus je nachdem welcher Korezeptor genutzt wird. Die Förderung der CCR5-spezifischen Infektion und die Blockade neutralisierender Antikörper durch g15 sind zwei Vorteile die die Vermehrung CCR5-monotroper HIV-Varianten in der frühen Phase der Erkrankung fördern. Die Analyse der Korezeptor N-Glykosylierungsmutanten zeigte, dass Zelllinien, die ein CXCR4 ohne das N-Glykan g1 exprimierten eine erhöhte Permissivität für dualtrophe Viren besitzen. Zellen die solch einen Korezeptor exprimieren könnten die ersten Zielzellen für Viren sein die zusätzlich zu den CCR5 Eigenschaften eine CXCR4-Spezifität entwickelt haben. In der späten Phase, wenn die neutralisierenden Antikörper im Serum abnehmen, können sich diese CXCR4-spezifischen Varianten weiter durchsetzen und es kommt zu einem Wechsel der Viruspopulation von CCR5 +g15 zu CXCR4 -g15 Viren.

### Project Description and results

Infection with HIV-1 requires binding of gp120 envelope to CD4 and to the CCR5/CXCR4 coreceptors. Both, gp120 and coreceptors are subject to N-glycosylation. In our studies we have analysed the role of the N-glycans present on gp120 and CXCR4 for HIV-1 infection. We have constructed and tested mutants of gp120 differing in N-glycosylation. These mutants were tested in infection assays using cell lines expressing CD4, CXCR4 or CCR5 as indicators for infectivity. To study the role of N-glycans on coreceptors, N-glycosylation mutants of CXCR4 and CCR5 were expressed in GHOST cells. These cell lines were infected with NL4-3 and NL4-3 N-glycosylation mutants to analyse their permissiveness to infection.

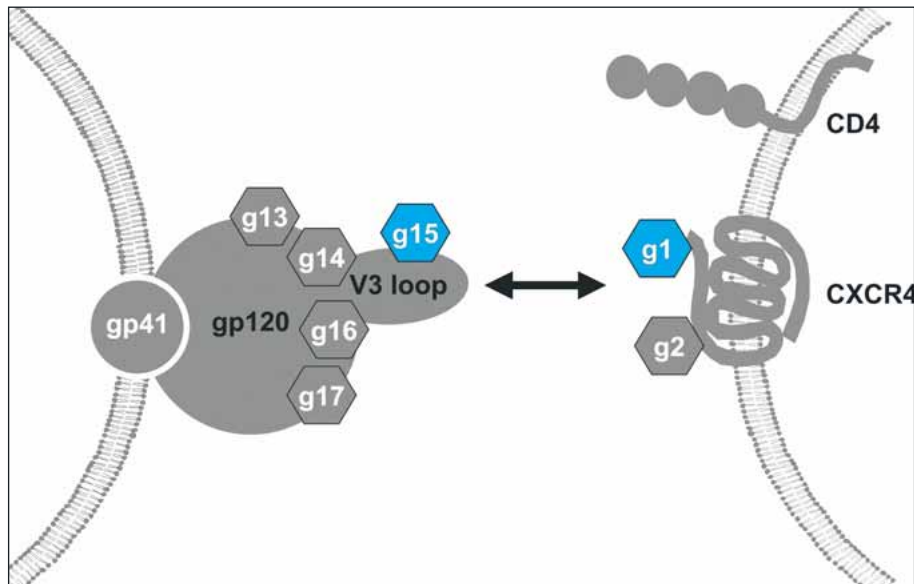
Our results showed that two N-glycans, g15 within the V3 loop and g1 on CXCR4, were identified which influence viral infectivity and cell permissiveness. Glycan g15 is responsible for the blocking of neutralizing antibodies and supports CCR5 interaction. In contrast, g15 is blocking CXCR4 interaction but antibody dependent neutralization is enhanced. Thus, g15 plays different roles for CCR5 and CXCR4 usage. Supporting CCR5 usage and the blockade of antibody are two advantages, allowing R5-tropic viruses replication in early stages of infection.

The analysis of coreceptor mutants showed that cells expressing CXCR4 mutants lacking g1 are much more permissive for R5X4 dualtropic viruses compared to wt



**Figure 1:** HIV-synctia-sssay Indicator cell lines (Hela P4, CXCR4, CCR5) infected with HIV-1 NL4-3 mutant lacking V3 loop glycan g15. Infectivity of the HIV mutant tested is calculated based on the number and size of syncytia (giant cells).





**Figure 2:** Complex carbohydrates involved in the interaction of gp120 and the CXCR4 coreceptor. The HIV-1 envelope of NL4-3 virus contains 24 sites for N-glycosylation. Five of these sites g13-g17 are located next to the V3 loop. The gp120 V3 loop is a hypervariable region, which binds to the CXCR4 coreceptor. The N-glycan g15, located within the V3 loop, was found to play the major role for masking the V3 loop. The g15 N glycan is blocking neutralizing antibodies, which is important for HIV-1 in the early stage of infection. On CXCR4 two complex carbohydrate structures g1 and g2 are present. The N-glycan g1 within the N-terminal region of CXCR4 plays a role in the entry process of HIV-1 also. Cells expressing a CXCR4 mutant lacking the g1 N-glycan showed higher permissiveness for R5X4 dualtropic viruses.

CXCR4 expressing cells. Thus, these cells are the first targets for viruses developing CXCR4-specificity in addition to CCR5. In late stage of infection, when neutralizing antibody activity in human serum is low, gp120 mutants emerge lacking g15. These viruses show higher replication rates on CXCR4 cells compared to the glycosylated R5X4 or X4 viruses. The data demonstrate that N-glycans on gp120 and CXCR4 play an important role for the development of the viral quasispecies in patients.

### Selected Publications

- Polzer, S.;Dittmar, M. T.;Schmitz, H. and Schreiber, M. (2002). The N-linked glycan g15 within the V3 loop of the HIV-1 external glycoprotein gp120 affects coreceptor usage, cellular tropism, and neutralization. *Virology* 304: 70-80.
- Thordsen, I.;Polzer, S. and Schreiber, M. (2002). Infection of cells expressing CXCR4 mutants lacking N-glycosylation at the N-terminal extracellular domain is enhanced for R5X4-dualtropic human immunodeficiency virus type-1. *BMC Infect Dis* 2: 31.

### Investigators

- Michael Schreiber
- Svenja Polzer
- Ingo Thordsen,
- Herbert Schmitz

## HCV-Inhibitors

### Zusammenfassung

Die Schlüsselenzyme im Replikationskomplex aller Vertreter der Flaviviridae sind die RNA NTPase/Helikase und die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp). Sie sind auch im Genom des Hepatitis C Virus (HCV) kodiert. Die NTPase /Helikase löst enzymatisch die doppelsträngige RNA-Struktur, indem sie die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden Strängen aufricht. Die dabei entstehenden Einzelstränge sind das Substrat für die RdRp. Die Helikase-Aktivität des Enzyms wird angetrieben durch die Energie, die bei der NTP-Hydrolyse freigesetzt wird. Daher können potenzielle Inhibitoren der flaviviralen NTPase/Helikase an der Kopplung zwischen NTP-Hydrolyse und Entwindung der RNA-Stränge wirken, indem sie eine allosterische Nucleosid-Bindungsstelle des Enzyms besetzen. Das zweite Ziel für die antivirale Therapie ist die RdRp-Aktivität. Wir stellen eine Familie von Nucleosid-Analoga vor (Benzoxazole und Benzotriazole), die natürlich vorkommenden Purinen ähneln. Die Substitution des Benzoyl-Ringes mit Bromin-Atomen in Kombination mit einer aliphatischen Kette in der Position 1 oder 2 des Imidazol-Ringes führt zu einer erheblichen inhibitorischen Wirkung dieser Verbindungen auf die Helikase-Aktivität der HCV NTPase/Helikase und RdRp. Um den Mechanismus der Inhibitorwirkungen aufzuklären, wurde eine Ko-Kristallisierungsstudie (Enzyme plus Inhibitor) durchgeführt.

### Summary

RNA NTPase/helicase and RNA dependent RNA polymerase (RdRp) represent the key enzymes of the replication complex of all members of the Flaviviridae family. The enzymes have been also encoded by viral genome of the hepatitis C virus (HCV). The NTPase/helicase is capable of enzymatically unwinding duplex RNA structures by disrupting the hydrogen bonds that keep the two strands together. The resulting single strands serve as substrates for RdRp. The helicase activity is dependent on the energy produced in course of the NTP hydrolysis. Thus, potential specific inhibitors of NTPase/helicase of *Flaviviridae* could act by inhibition of the coupling of NTP hydrolysis to unwinding reaction resulting from an occupation of a nucleoside-binding allosteric site of the enzyme. The second target for antiviral therapy is the activity of the RdRp. We present a family of nucleoside base analogues (benzoxazole and benzotriazole) that resemble natural purines. The

substitution of the benzoyl ring with bromine atoms combined with aliphatic chain in the position 1 or 2 of the imidazole ring generates considerable inhibitory potential of the compounds towards the helicase activity of the HCV NTPase/helicase and RdRp. To clear the mechanism of action of the compounds a co crystallization study (enzymes plus inhibitor) was initiated.

### Introduction

Between the structural and nonstructural proteins of HCV the enzymes of the replication complex appear to be the most promising target for antiviral agents because of the multiple enzymatic activities that are essential for virus replication. Thus, compounds targeting the enzymes may exert an synergistic antiviral effect and therefore represent candidates for potent antiviral drug.

### Project Rescription and Results

Our previous screening of chemical libraries combined with studies with RING-expanded nucleosides and with derivatives of benzimidazoles and benzotriazoles indicated that the extension of the benzoyl ring of the purine base derivatives results in enhancing of inhibitory activity of the compounds against helicase and/or polymerase activities of *Flaviviridae* NTPase/helicases or RdRp. We have designed and screened a broad range of halogenized derivatives based on the structural skeleton of a benzimidazole and/or benzotriazole. The modifications included also addition of aliphatic residues and ribose moiety as presented in the Figure 1.

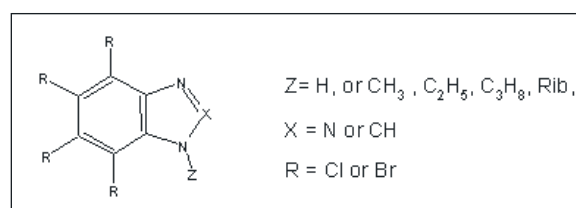


Figure 1

Systematic screening of the compounds obtained combined with rational substitutions revealed following features of the derivatives of benzimidazoles and benzotriazoles that appear to be conditio sine qua non for their inhibiting properties. I) extended benzoyl ring (by multiple substitutions with bromium atoms) and II) short aliphatic chain (2-4 carbon atoms) placed in the position 1 or 2 of the imidazole ring. By a combination of the modifications highly selective - in respect to the viral enzymes inhibitors were obtained.

### Selected Publications

- Borowski, P., Lang, M., Haag, A., Schmitz, H., Choe, J., Chen, H-M., Hosmane, R. S. (2002). Characterization of imidazo[4,5-d]pyridazine nucleosides as modulators of unwinding reaction mediated by West Nile virus nucleoside triphosphatase/helicase: evidence for activity on the level of substrate and/or enzyme. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1231-9.
- Borowski, P., Deinert, J., Schalinski, S., Bretner, M., Ginalski, K., Kulikowski, T., Shugar, D. (2003). Halogenated benzimidazoles and benzotriazoles as inhibitors of the NTPase/helicase activities of hepatitis C and related viruses. *Eur. J. Biochem.* 270, 1645-53.
- Zhang, N., Chen, H-M., Koch, V., Schmitz, H., Liao, C-L., Bretner, M., Bhadi, V., Fattom, A., Naso, R., Hosmane, R., Borowski, P. (2003). Ring-Expanded (»Fat«) Nucleoside and Nucleotide Analogues Exhibit Potent In Vitro Activity Against Flaviviridae NTPases/Helicases, Including Those of the West Nile Virus (WNV), Hepatitis C Virus (HCV), and Japanese Encephalitis Virus (JEV). *J. Med. Chem.* 46, 4149-64.
- Zhang, N., Chen, H-M., Koch, V., Schmitz, H., Minczuk, M., Stepien, P., Fattom, A., Naso, RB., Kalicharran, K., Borowski, P., Hosmane, RS. (2003). Potent inhibition of NTPase/helicase of the West Nile Virus by ring-expanded (»fat«) nucleoside analogues. *J. Med. Chem.* 46, 4776-89.

### Cooperating Partners

- Prof. Ramachandra S. Hosmane, Department of Chemistry & Biochemistry, University of Maryland, USA.
- Prof. Tadeusz Kulikowski, Institute of Biochemistry and Biophysics, Polish Academy of Sciences, Warszawa, Poland.

### Investigators

- Peter Borowski
- Sarah Schalinski
- Herbert Schmitz

## Immunopathways in filarial infection in mice: old Acquaintances and Surprises

### Zusammenfassung:

Verschiedene immunologische Parameter sind für die Abwehr von Filarienematoden von großer Bedeutung. Das Zusammenspiel dieser Parameter wurde in Studien an gentechnisch veränderten Mäusen durchgeführt, die zum Teil einen doppelten Defekt in zwei Genen aufwiesen. Es zeigte sich, dass Zytokine synergistisch zusammenwirken, die bisher allgemein nicht im Verdacht standen Synergien miteinander zu bilden. Auch Immunzellen, von denen bekannt war, dass sie gegen Viren, Bakterien und Protozoen wirken, wurden in Zusammenhang mit der Abwehr von Filarien gebracht. Wichtige Erkenntnisse wurden über die Rolle der Wolbachien und deren freigesetzte LPS-ähnliche Produkte für den Verlauf der Immunabwehr gewonnen.

### Summary

Different immunological parameters are of great importance for the defence against filarial infections. The interaction of these parameters was analysed in studies with genetic deficient mice. It was shown that cytokines that were thought to be antagonistic in the mode of action, rather interact synergistically with each other. Also immune cells, which are known to be involved in the defence against viruses, bacteria and protozoa were demonstrated to be important for defence against filarial infections. Important results were collected about *Wolbachia* and their released LPS-like products for the immune reaction.

### Introduction

Filarial infections are a great problem in tropical countries. Over 180 million persons are infected with filarial worms. The immunological defence mechanisms are not understood in detail, which leads to the survival of worms for more than 20 years in the host. Our studies focus on the better understanding of these immune reactions. Experiments were done with mice which had a double deficiency of IL-5 and interferon- $\gamma$ . These mice were analysed to see if this double deficiency had a synergistic or antagonistic effect on the course of the immune reaction. The role of IL-4, IL-4 receptor- $\alpha$  and IL-5 was analysed in knockout mice in the course of a filarial infection. Further studies of our group focused on the role of NK cells, as no role for NK cells was yet known in the defence against helminth infections. The important role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria for the defence against filarial infections was shown in animal models.

### Project Description and Results

Natural killer cells are known to be important for the defence against virus, bacteria and protozoa. In vivo depletion of NK cells led to a significantly higher worm load in mice. These data demonstrated for the first time that NK cells were involved in the defence mechanism against helminth parasites (Korten et al., 2002).

Comparison of the immune reaction in IL-4, IL-4 receptor- $\alpha$  and IL-5 deficient mice demonstrated that IL-5 in contrast to IL-4 is important for the defence against adult worms. Only IL-5 KO mice had up to 200 times more adult worms and a longer persistence of worms during the chronic phase of the infection. In contrast, no significant differences in adult worm survival were observed between IL-4, IL-4 receptor- $\alpha$  and BALB/c wild-type mice. Both IL-5 and IL-4 knockout mice show a greatly enhanced microfilaremia and prolonged susceptibility. These data demonstrate that IL-5 and IL-4 effector pathways act against different stages of filarial worms. Deficiency of IL-5 results in effects on the adult worms and microfilariae, while deficiency of IL-4 and IL-4 receptor- $\alpha$  has only effects on the microfilariae (Volkmann et al., 2003).

A prevailing perception is that Th1 and Th2 immune reactions induce antagonistic immune effector mechanisms. IL-5 and IFN- $\gamma$  knockout mice both show a higher worm load compared to the wild-type. The question was if IFN- $\gamma$ /IL-5 double knockout mice have a significantly higher worm load compared to each single knockout mice. The results indicate that double deficiency of IFN- $\gamma$  and IL-5 act synergistically and leads to a higher worm load compared to each single knockout. Our results show that these synergistic effects of these two cytokines were mediated in part by neutrophils.

Neutrophils are important cells for the containment and encapsulation process of the worms. An important cytokine for neutrophil activation is TNF- $\alpha$ , which was reduced in macrophages of KO mice. Furthermore, neutrophils of IL-5 KO, IFN- $\gamma$  KO and double deficient mice were significantly decreased in their chemotactic activity compared to controls and double deficient mice show the lowest phagocytic activity (Saefel et al., 2003).

*Wolbachia* are intracellular endobacteria of filarial worms and their released LPS-like molecules might play a role in the induction of immune response. By using the LPS-nonresponsive C3H/HeJ mouse strain it was shown that these mice develop a higher fertility of adult worms. This experiment indicates that TLR4 signaling is involved in the immune reaction that controls worm fertility and embryogenesis (Pfarr et al., 2003).

### Selected Publications

- Korten S, Volkmann L, Saeftel M, Fischer K, Taniguchi M, Fleischer B, Hoerauf A. (2002). Expansion of NK cells with reduction of their inhibitory Ly-49A, Ly-49C, and Ly-49G2 receptor-expressing subsets in a murine helminth infection: contribution to parasite control. *J. Immunol.* 168(10): 5199-5206
- Pfarr KM, Fischer K, Hoerauf A. (2003). Involvement of Toll-like receptor 4 in the embryogenesis of the rodent filaria *Litomosoides sigmodontis*. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl).* 192(1): 53-56.
- Saeftel M, Arndt M, Specht S, Volkmann L, Hoerauf A. (2003). Synergism of gamma interferon and interleukin-5 in the control of murine filariasis. *Infect. Immun.* 71(12): 6978-6985.
- Volkmann L, Bain O, Saeftel M, Specht S, Fischer K, Brombacher F, Matthaei KI, Hoerauf A. (2003). Murine filariasis: interleukin 4 and interleukin 5 lead to containment of different worm developmental stages. *Med. Microbiol. Immunol.* 192(1): 23-31.

### Funding

- These studies received financial support by the German Research Foundation Ho 2009/1-3; and Ho 2009/5-1.

### Cooperating Partners

- O. Bain; Museum National d'Histoire Naturelle et Ecole Pratique des Hautes Etudes, Paris, France
- F. Brombacher; Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Kapstadt, Süd Afrika
- K. Matthaei; John Curtin School of Medical Research, Australien National University Canberra, Australien
- M. Taylor; Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, U.K.
- M. Taniguchi; The Institute of Physical and Chemical Research, and Department of Molecular Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

### Investigators

- Achim Hoerauf
- Manuela Arndt
- Kerstin Fischer
- Simone Korten
- Kenneth Pfarr
- Michael Saeftel
- Sabine Specht
- Lars Volkmann

## Role of regulatory T Cells in Onchocerciasis

### Zusammenfassung

In den Endemiegebieten unterscheidet man hauptsächlich die generalisierte Form und die Sowda-Form von Onchozerkose. Die Immunantwort der Patienten mit generalisierter Form ist durch die Produktion der potentiell immunsuppressiven Zytokine IL-10 und TGF-β1 charakterisiert. Verschiedene Mechanismen können solcher Immunsuppression zugrunde liegen. Neuerdings sind T-Zell-Subgruppen beschrieben worden, die eine inflammatorische Immunantwort unterdrücken können, und die durch die Zytokine IL-10 und TGF-β1 gekennzeichnet sind. Das Ziel dieses Projekts war es herauszufinden, ob solche T-Zell-Populationen auch die mit Onchozerkose einhergehende Immunsuppression verursachen könnten. Aus Onchozerknoten (Knoten, die Wurm enthalten) wurden T-Zellen isoliert und kloniert. Die Analyse dieser T-Zell-Klone hat gezeigt, dass es sich um T-regulatorische Zellen mit hoher Produktion der Zytokine IL-10 und TGF-β1 handelt, die die Mehrheit der *Onchocerca volvulus* spezifischen CD4+ Zellen sowohl im Blut (PBMCs) als auch in Knoten bilden. Diese O.v spezifischen Tr-1 TCC unterdrückten die Proliferation anderer Th1 und Th2 Zellen und exprimierten stark CTLA-4, ein immunmodulatorisches Molekül, auf ihrer Oberfläche. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass in der Onchozerkose eine Regulation einer anderweitig auto-aggressiven Immunantwort mit Hilfe von T regulatorischen Zellen stattfindet.

### Summary

It is well known that patients with the generalised form of onchocerciasis are hyporesponsive to *O. volvulus* antigen. The hyperreactive onchocerciasis (so-called sowda) in contrast, is characterized by a mixture of Th1 and Th2-type pro-inflammatory cytokine responses. New subsets of T cells, so-called T regulatory cells,

have been described by us which showed suppressor functions in vitro and in vivo and are characterized by a predominant production of IL-10 and/or TGF-β1 cytokines. The aim of the study was to find out whether such suppressive T-cell subsets were responsible for the immunosuppression seen in patients with generalised onchocerciasis. For this reason we generated *O. volvulus* (O.v) specific T cell clones (TCC) from onchocercoma cells isolated from patients with generalised disease. We obtained T regulatory 1 cells from these patients, producing no IL-2 nor IL-4 but substantial amounts of IL-10 aside from IL-5 and some IFN-γ. These cells displayed elevated amounts of CTLA-4 after stimulation and are able to inhibit other T cells in a mixed culture system, in contrast to Th1 and Th2 clones. This suggests that in a chronic infection like onchocerciasis, where effector mechanisms involve both Th1/Th2 responses, downregulation is mediated by another non-Th1, non-Th2 type of response, termed Tr1.

### Introduction

The infection with the filarial nematode *Onchocerca volvulus* (O.v) can induce two polar forms of disease: the hypo-responsive generalised form and the hyper-reactive sowda form. The first is characterized by high microfilarial load and presents little pathology compared to the second, where infected individuals have a strong Th2 response that leads to effective killing of mf, but at the expense of severe lymphadenitis and dermatitis. The still unresolved question is how, in the generalised form, the adult worms manage to live up to 15 years in the human body and to produce between 5 and 10 million microfilariae (mf) during that time. Previous results showed that the hypo-responsive patients have high levels of the T-cell derived suppressive cytokines IL-10 and TGFβ-1 as measured in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). The project was aimed at searching the mechanisms that keep the immune reaction at bay in the generalised onchocerciasis and to find out whether specific T-cell subsets were involved.

**Table I. Cytokine production by onchocercoma-derived TCC\***

	IL-2	IL-5	IL-10	IFN-gamma
Positive TCC	7	85	106	14
Total number of clones	<b>130</b>	<b>99</b>	<b>130</b>	<b>99</b>

\*cytokines were measured after anti-CD3 and anti CD-28 stimulation



**Table II. Inhibition of proliferation by Tr1 but not Th1 or Th2 clones**

TCC No.	TCC phenotype <sup>a</sup>	% proliferation <sup>b</sup> of reporter TCC
223	Tr1	24.6
179	Tr1	41.1
145	Tr1	46.2
53	Th1	141.3
148	Th1	324.6
9 C	Th2	482.9
9 F	Th2	466.0
27 A	Th2	412.8

<sup>a</sup> Th1 TCC were specified to Lassa virus nucleoprotein

<sup>b</sup> Reporter TCC proliferation was considered as 100 %

**Table III. Differential CTLA-4 expression by Tr1, Th1 and Th2 clones**

T-cell clones	* TCC phenotype	CTLA-4 expression
93	Tr1	++
161	Tr1	++
186	Tr1	++
201	Tr1	-
223	Tr1	++
230	Tr1	++
236	Tr1	++
42	Th1	-
53	Th1	-
60	Th1	-
141	Th1	-
142	Th1	-
148	Th1	-
2F	Th2	-
9C	Th2	-
10H	Th2	-
27A	Th2	-

\* Th1 TCC were specified to Lassa virus nucleoprotein

## Project Description and Results

Onchocercomas were re-cloned from ten onchocerciasis patients in an endemic area of Ghana. Infiltrated cells were isolated, pre-stimulated and cloned. 150 CD4+ T cell clones (TCC) were analysed per patient. In the following only representative TCC from the pooled group of patients will be presented. These TCC were specific to O.v antigen and have a characteristic cytokine profile (Table 1).

94% of the onchocercoma-derived TCC were IL-10<sup>high</sup>-2<sup>low</sup>IL-5<sup>low/high</sup> while the remaining TCC were IFN- $\gamma$ <sup>high</sup>IL-2<sup>high</sup> or IL-2<sup>high</sup>IL-5<sup>high</sup>. This was a very interesting finding since TCC with such phenotype were described to suppress inflammatory responses in a model of experimental colitis, and were termed T regulatory 1 cells.

Further, the O.v specific TCC were able to suppress in a co-culture the proliferation of reporter Th1 or Th2 T-cell (Table 2). Onchocercoma-derived TCC suppressed to 75% the proliferation of bystander TCC, therefore these TCC have not only the regulatory cytokine profile but they can also suppress other cells, while co-culture of Th1 and Th2 TCC led to increased proliferation.

These TCC are therefore the T regulatory -1 cell in the context of onchocerciasis which probably induce the immunosuppression seen in the generalized patients. CTLA-4 is a receptor on T lymphocytes that plays a negative role in the activation of the cells expressing it. It is therefore known as an important T-cell downregulatory molecule required in the induction of peripheral tol-

erance. The TCC were therefore also screened for CTLA-4 expression. O.v-specific Tr-1 TCC were stained for CTLA-4 together with Jurkat cells transfected with CTLA-4 as positive control and 2 well characterized lassa virus-specific Th1 TCC. CTLA-4 was expressed in a higher level on most of the Tr-1 TCC unstimulated or stimulated with PHA (Table 3).

In conclusion, we have identified T cells of the recently defined Tr 1 type in onchocerciasis, which is a good example for immunosuppression in a chronic helminth infection. These cells could have a role in counteracting Th2 driven effector/inflammatory responses, thus enabling the host to coexist with a chronic parasite without destruction of self.

## Funding

- DAAD
- EU ICA4-1999-20002

## Cooperating Partners

- Martin Mempel, Michel Gachelin, Institut Pasteur Paris.

## Investigators

- Judith Satoguina
- Marlis Badusche
- John Larbi
- Ohene Adjei
- Achim Hoerauf

## Elimination of the Vector *Simulium neavei* from an Onchocerciasis Focus in Western Uganda

### Zusammenfassung

Überträgerbekämpfung war für lange Zeit die einzige Möglichkeit, die Onchocerciasis wirksam zu bekämpfen. Inzwischen wurde sie in den meisten Onchocerciasis-Herden durch die einmal jährliche Behandlung der Bevölkerung mit dem Medikament Ivermectin abgelöst. Überträgerbekämpfung bleibt aber dann eine kostengünstige Alternative, wenn in kleineren, isolierten Herden die Aussicht besteht, den Überträger auszurotten. Versucht wurde dies im Itwara Onchocerciasis-Herd in Westuganda (Fig. 1). Überträger ist dort die Kriebelmücke *Simulium neavei*, deren Larven sich ausschließlich auf Süßwasserkrabben entwickeln und nur gefunden werden können, wenn man Krabben fängt und diese untersucht (Abb. 2). Ab 1995 wurde damit begonnen, die Larven des Überträgers durch Einleiten des Insektizids Temephos in die Brutflüsse zu bekämpfen. Schon Ende 1996 war der gesamte westliche Teil des Gebietes überträgerfrei (Abb. 3), sodass dort die Bekämpfungsmaßnahmen eingestellt werden konnten. Im östlichen Teil des Projektgebietes wurde das Projekt ab 1997 mehrfach durch Rebellenaktivitäten behindert. Eine gründliche Nachuntersuchung in 2003 ergab, dass die Übertragung im gesamten Gebiet unterbrochen war, aber noch vereinzelt Larven auf Krabben gefunden wurden. Anfang 2004 wurden nochmals 3814 Süßwasserkrabben von 40 Plätzen untersucht. Der Überträger *Simulium neavei* wurde nicht mehr gesehen.

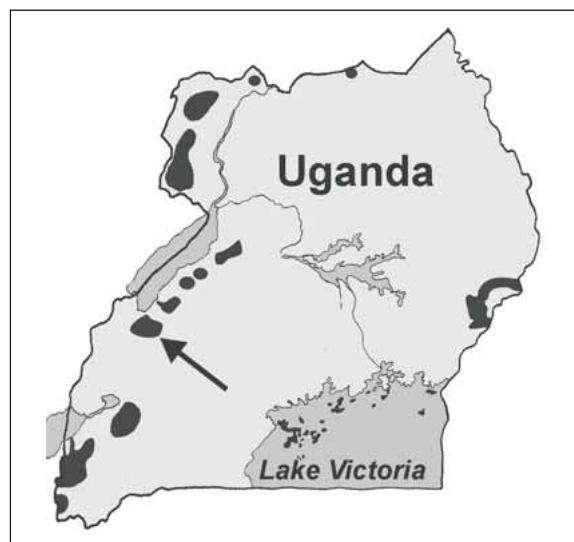
### Introduction

Vector control was for many years the only means to control onchocerciasis and has been successfully employed in the savanna areas of West Africa by the WHO Onchocerciasis Control Programme (1974 to 2002). Meanwhile vector control has been replaced in most of the onchocerciasis foci by the community directed treatment with ivermectin (CDTI), which became available at the end of the 1980ties. However, vector control remains a valid option in small and isolated foci, where a realistic chance exists that the vector can be eliminated in a limited period of time. Such situations exist in Uganda, where an estimated 1.2 million people are infected in a chain of isolated foci, mostly near the western boundaries of the country (Fig. 1).

The main vector in Uganda is the blackfly *Simulium neavei*, the larvae of which develop attached to river crabs in an obligate phoretic association (Fig. 2). They can only be found by trapping and examining crabs.

### Project Description and Results

The vector elimination project is being carried out in the Itwara Onchocerciasis Focus in western Uganda, which covers an area of about 600 km<sup>2</sup> (Fig. 3). Onchocerciasis was hyperendemic in the area with a population at risk of about 70000. Since the area is economically important (large tea plantations) control of onchocerciasis was always seen as an important task. Community based treatments with ivermectin were inaugurated by GTZ in 1991. Entomological studies were begun at the same time to investigate whether treatments with ivermectin alone would be able to reduce or even interrupt the transmission in the area. Vector flies were caught by vector collectors at four catching sites and dissected for infections with stages of the parasite *Onchocerca volvulus*. Infection rates of the fly population were found to be very high (>40%). After four years the infection rates had decreased, but the transmission remained intense. Plans were then made to enhance the effect of the ivermectin by vector control. The vector *S. neavei* was found to have its breeding sites in three river systems, in the Sogohi-Wamise in the Iwara Forest Reserve to the west and further east in the Siisa and Aswa Rivers. After preliminary trials carried out to test the efficiency of the larvicide temephos (Abate®) against the larvae of *S. neavei* a project to eliminate the vector from the whole focus by treating all breeding sites was begun in 1995. At the end of 1996 *S. neavei* had disappeared from the Sogohi-Wamise river system and vector control could be suspended. This sub-focus is now vector free since more than 7 years. Activities on the Siisa and Aswa rivers were temporarily hindered by inse-



**Figure 1:** Onchocerciasis foci in Uganda, where *Simulium neavei* is the vector, and location of the Itwara Onchocerciasis Focus (arrow).



**Figure 2:** Larvae (arrows) of the onchocerciasis vector *Simulium neavei* attached to a river crab (*Potamonauts aloysiisabaudiae*)

curities in the area and delayed by the late discovery of breeding sites in tributaries Musabira and Mukonda of the upper Aswa River. Our assessment of 2003 provided evidence that the transmission in the whole focus had ceased, but *S. neavei* still occurred at an extremely low level. One year later, in February/March 2004, none of 3814 river crabs from 40 sites carried immature stages of *S. neavei*. This does not yet allow the conclusion that the vector is now extinct. *Simulium neavei* is a very vulnerable species. When under the pressure of control measures populations will soon drop below the

threshold at which they can be detected by human bait catches of adult flies or examination of crabs. The threshold at which the population will collapse is not known. Further monitoring will also be needed in future until it can be finally assessed whether the vector still exists on a very low level or has been eliminated from the focus.

**Funding**

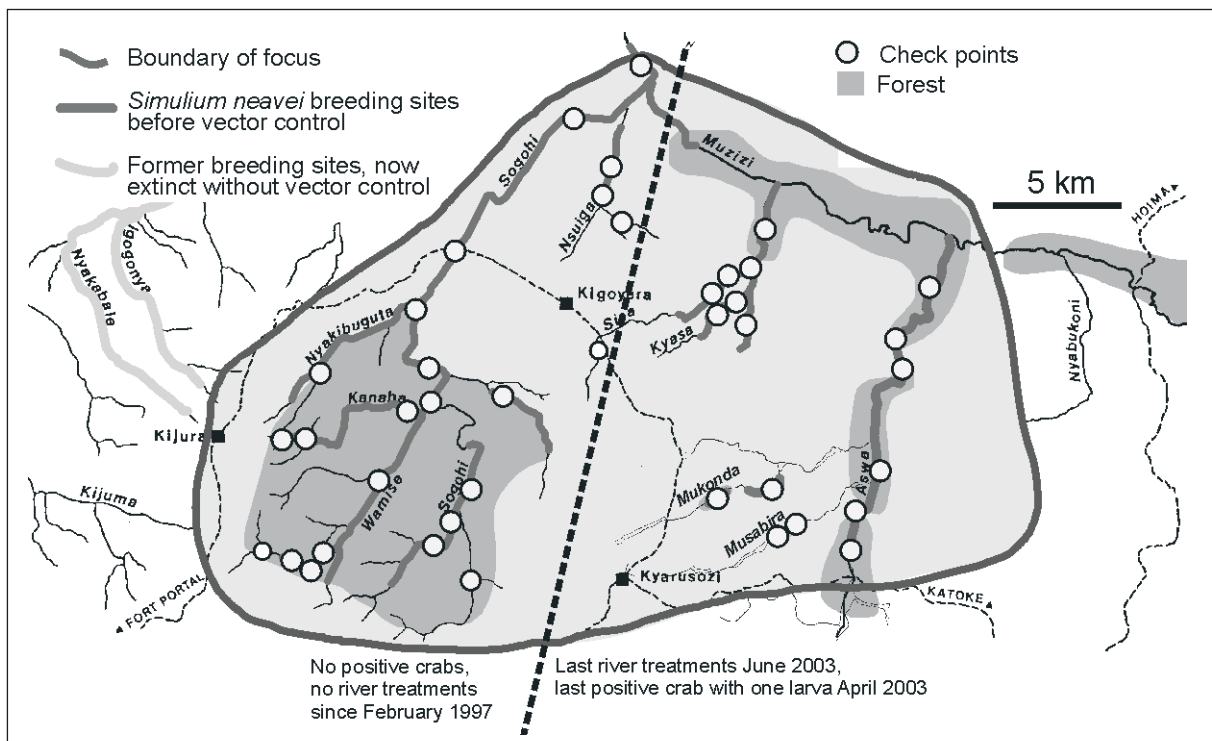
- GTZ Basic Health Services, West Uganda.
- African Programme for Onchocerciasis Control (APOC)
- Senior Experten Service.

**Cooperating Partners**

- J. Kabagambe, District Health Services, Kabarole
- W. Kipp, T. Rubaale, GTZ Basic Health Services, West Uganda
- E. Tukesiga, J. Katamanywa, J. Wamani, Vector Control Units, districts Kabarole, Kyenjojo and Kamwenge
- T. Lakwo, Vector Control Division, Ministry of Health, Republic of Uganda

**Investigator**

- Rolf Garms



**Figure 3:** Itwara Onchocerciasis Focus. Dotted line separates the western part of the focus, where river treatments were suspended in February 1997 and no larvae of *Simulium neavei* were found since, from the eastern subfoci, where river treatments were continued until June 2003.

## Characterization of an Aspartate Aminotransferase Antigen of *Wolbachia* Endobacteria from Filarial Parasites

### Zusammenfassung

Ein Gen, das für eine bakterielle Aspartat- Aminotransferase kodiert, wurde in den Filarien *Onchocerca volvulus* und *Brugia malayi* identifiziert. Eine Immunlokalisierung mit einem Antiserum gegen das rekombinante Protein, zeigte ein Vorkommen in den *Wolbachia*-Endobakterien der Filarien. Ein Teil der Personen mit Filarieninfektion weisen IgG1-Antikörper auf, die mit dem rekombinanten Antigen reagieren. Die für Filarien typischen IgG4- und IgE-Antikörper wurden nicht nachgewiesen. Eine sehr ähnliche Aminotransferase konnte in *Wolbachia* des Sandflohs *Tunga penetrans* nachgewiesen werden.

### Summary

A gene coding for a bacterial aspartate aminotransferase was identified in the filarial parasites *Onchocerca volvulus* and *Brugia malayi*. Immunolocalization using an antibody raised against the recombinant protein showed strong granular staining of the *Wolbachia* endobacteria of the worms. A number of individuals with filarial infections showed IgG1 antibodies reactive with the recombinant antigen. IgG4 and IgE antibodies, which are typical for filarial infections, were not detected. A similar aminotransferase was detected in *Wolbachia* of the sand flea *Tunga penetrans*.

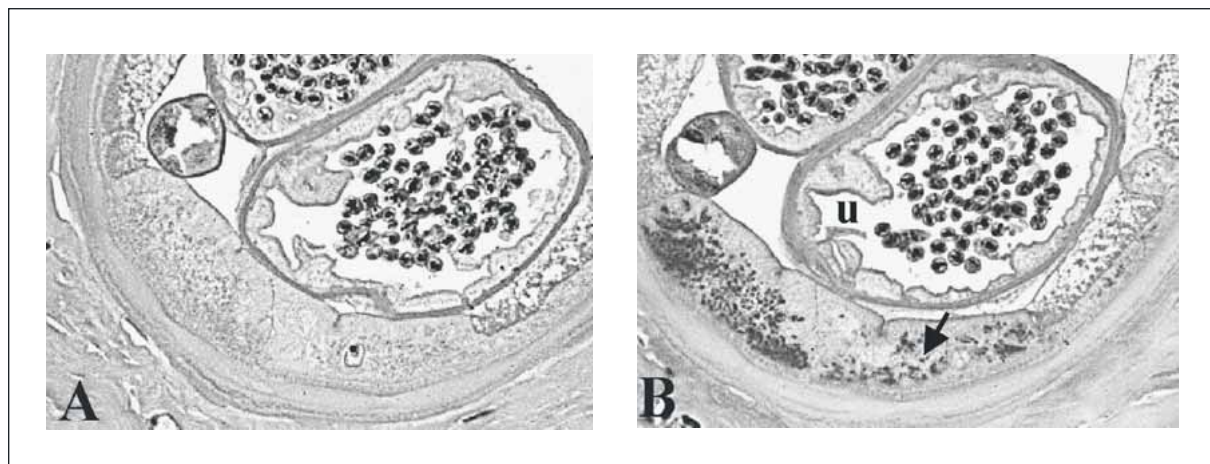
### Introduction

Like many arthropods, most filarial parasites contain obligatory intracellular  $\alpha$ -proteobacteria of the genus *Wolbachia*. The detailed characterization of their proteins may aid to elucidate the relationship between *Wolbachia* and their filarial host. This understanding can lead to novel strategies to control filarial infections. *Wolbachia* have a small genome and only very few genes of the

amino acid metabolism survived the reduction of the enzymatic machinery during evolution of the intracellular lifestyle. The aspartate aminotransferase is one of these genes. These aminotransferases are variously involved in amino acid metabolism, production of the neurotransmitter glutamate and in providing amino acids for energy winning processes. The aspartate aminotransferases of eukaryotes belong to the subclass 1a and show only a weak similarity to the orthologous enzymes of most prokaryotes which are grouped in the subclass 1b.

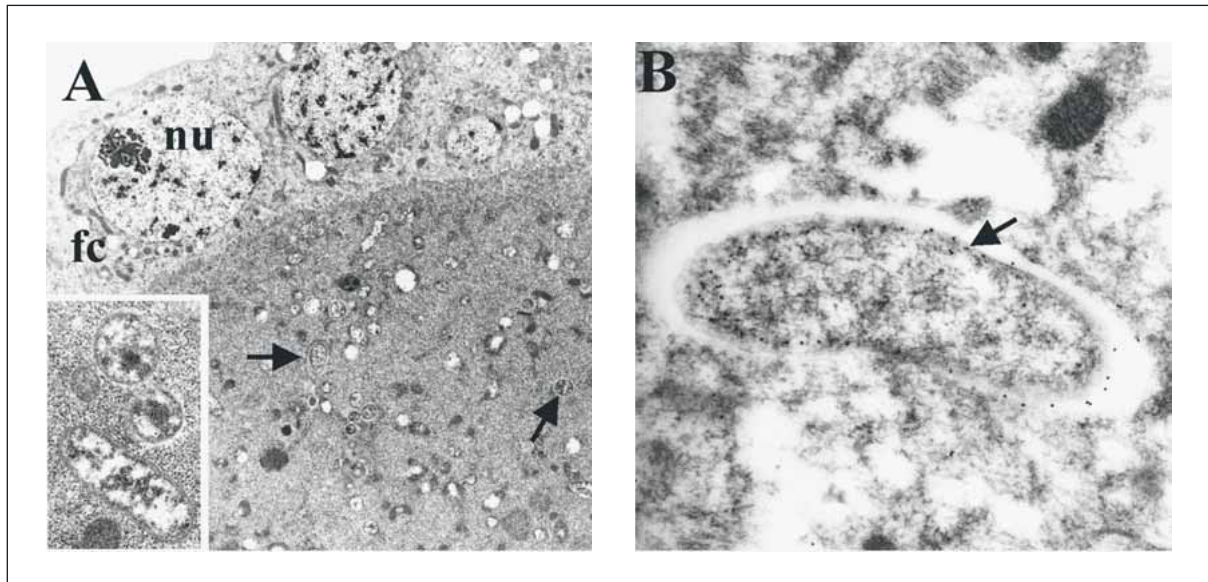
### Project Description and Results

A gene coding for an aspartate aminotransferase of subclass 1b was isolated from cDNA libraries and genomic DNA of the human pathogenic filarial parasites *Onchocerca volvulus* and *Brugia malayi*. A fragment of the gene was cloned and the recombinant protein was used to raise polyclonal antibodies. Immunolocalization in adult *O. volvulus* worms revealed that the protein is expressed in the *Wolbachia* endobacteria (Figure 1A, B). In addition, the antibody stained also tissue in the surrounding of the endobacteria. Since also the spermatozoa in the uterus and the male worms were labeled by the antibody, which are thought to be not infected by *Wolbachia*, a cross-reaction with the filarial ortholog was assumed. The recombinant aminotransferase was used to study whether individuals with filarial infections develop antibodies against *Wolbachia* antigens and to evaluate their specificity. The antigen was recognized exclusively by antibodies of the IgG1 isotype and not by IgG2, IgG3 or the for filarial infections characteristic IgG4 isotype or IgE antibodies. No cross-reactions of these sera with the filarial ortholog was detected. In 53% of individuals with *O. volvulus* infection and 70% of individuals with *B. malayi* infection reacted with the antigen, whereas none of 47 samples from healthy



**Figure 1:** Localization of a bacterial aspartate aminotransferase in a female *O. volvulus* using an antiserum raised against the recombinant protein. A Pre-immune serum showing no distinct staining. B Immune serum showing granular staining of *Wolbachia* endobacteria (arrow) in the hypodermis of the worm (u, uterus).





**Figure 2:** Ultrastructural identification of *Wolbachia* in the ovary of the sand flea *Tunga penetrans* from Ghana. A Numerous *Wolbachia* endobacteria (inlay, arrows) in the cytoplasm of an egg follicle surrounded by follicular cells (fc) with large nuclei (nu). B Immunogold labeling of *Wolbachia* (arrow) using an antibody against a *Wolbachia* surface protein of *Wolbachia* from the filarial parasite *Dirofilaria immitis*.

Europeans, Europeans with intestinal helminths or with anti-rickettsial antibodies were positive. However, 28% of the sera from individuals from areas non-endemic for human filariasis in Africa recognized the antigen. Therefore, we searched for *Wolbachia* in non-filarial human parasites, which might induce also antibodies against *Wolbachia* antigens. *Wolbachia* were identified for the first time in large numbers in the ovary of the sand flea *Tunga penetrans* (Figure 2A). The aspartate aminotransferase gene of these *Wolbachia* was found to be very similar to the homolog in filarial *Wolbachia* and an immunological cross-reaction in humans is likely. The *Wolbachia* in *T. penetrans* can be also labeled by antibodies raised against a *Wolbachia* surface protein of filarial *Wolbachia* (Figure 2B). It can be concluded that specific IgG1 antibodies against *Wolbachia* antigens, such as aspartate aminotransferase, are induced by *Wolbachia* from filarial parasites, but a cross-reaction with *Wolbachia* from arthropods cannot be excluded.

### Selected Publications

- Büttner DW, Wanji S, Bazzocchi C, Bain O, Fischer P (2003). Obligatory symbiotic *Wolbachia* endobacteria are absent from *Loa loa*. *Filaria J*, 2:10.
- Fischer P, Bonow I, Büttner DW, Kamal IH, Liebau E (2003). An aspartate aminotransferase of *Wolbachia endobacteria* of *Onchocerca volvulus* is recognized by IgG1 antibodies of residents from endemic areas. *Parasitol Res*, 90: 38-47.
- Fischer P, Schmetz C, Bandi C, Bonow I, Mand S, Fischer K, Büttner DW (2002). *Tunga penetrans*: molecular identification of *Wolbachia* endobacteria and their recognition by antibodies against proteins of endobacteria from filarial parasites. *Exp Parasitol*, 102: 201-211.

### Funding

- Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

### Cooperating Partners

- Claudio Bandi, University of Milano, Italy
- Ibrahim H. Kamal, New England BioLabs, Beverly MA, USA

### Investigators

- Peter Fischer
- Insa Bonow
- Michaela Krämling
- Christel Schmetz
- Dietrich W. Büttner

## Identification of the causative agent of SARS

### Zusammenfassung

SARS (schweres akutes Atemwegssyndrom) verursachte in der ersten Hälfte des Jahres 2003 eine weltweite Epidemie. In Zusammenarbeit mit anderen Europäischen Institutionen gelang der Abteilung für Virologie die Identifizierung des Erregers als ein neues Coronavirus. Auch die ersten RT-PCR Tests für den Erreger wurden von BNI-Wissenschaftlern entwickelt.

### Summary

A severe acute respiratory syndrome (SARS) caused a global epidemic in the first half of 2003. In collaboration with other European institutions, the Department of Virology identified the causative agent of this novel disease as a new coronavirus. The first diagnostic RT-PCR tests for the new agent were developed by BNITM researchers.

### Project Description and Results

In November 2002 the first case of a new infectious lung disease, termed the severe acute respiratory syndrome (SARS), occurred in Gungdong province of south China. During the subsequent months the epidemic spread to all five continents and eventually came to a halt in July 2003 after strict quarantine measures had been imposed. It claimed the lives of about 10% of patients, with more than 8000 cases in total.

When SARS was imported into Germany in early March 2003, the causative agent was still unknown. SARS-Patients were treated in the University Hospital of Frankfurt and in a pulmonary care facility in Hemer/North Rhine Westphalia. In close collaboration with the Institute of Virology in Frankfurt and other European institutions the Bernhard Nocht Institute identified a novel coronavirus as the causative agent of SARS.

A physician who had treated a SARS patient in Singapore was quarantined in the University Hospital of Frankfurt after being disembarked from an intercontinental flight. After a Vero cell culture inoculated with his sputum in the University of Frankfurt showed a cytopathic effect, culture supernatant was transferred to Hamburg for genetic analysis. With an RT-PCR method using 15 different degenerated primer pairs random amplification fragments were obtained from the cell culture supernatant and sequenced. The sequences showed no close similarity to any known DNA sequence, but its translated amino acid code resembled proteins of various animal coronaviruses.

The patient meanwhile had made a good clinical recovery and Frankfurt virologists found antibodies in his se-

rum that reacted with the infected culture cells. No such antibodies were found in serum taken from the same patient in an earlier phase of the disease. Obviously the cells contained a coronavirus-like agent that caused an antibody response along with clinical recovery. Phylogenetic analysis confirmed a distant but clear relationship of the new agent with known coronaviruses (Figure 1).

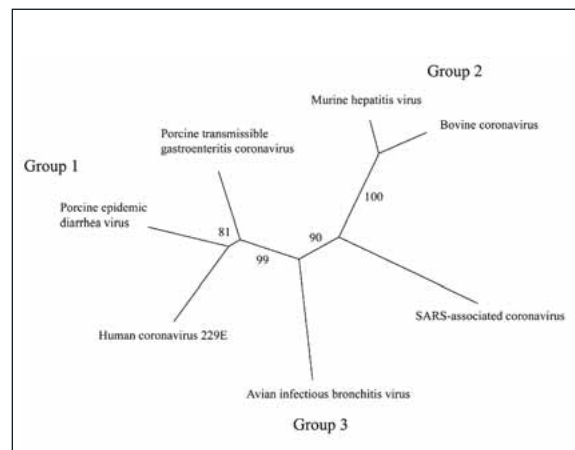


Figure 1

The PCR Laboratory used the sequence information they had obtained to design several sets of specific polymerase chain reaction primers and established diagnostic tests for the new virus. With the help of a biotech company (Tib-Mobiol, Berlin), RT-PCR primers were made available to laboratories worldwide. Test protocols were distributed via ProMed mail, and positive control material was made available by the Bernhard Nocht Institute. The Institute Pasteur used these tests to examine samples from a cohort of SARS patients shipped to Paris from Vietnam. The test detected the virus in all patients classified as »probable SARS«, in a fraction of patients classified as »suspected SARS«, and in none of the healthy controls (Table 1).

Table 1

Cases	Average number of samples per patient	Fraction of positive patients using PCR assay	
		IN-6/IN-7 and nested SAR1S/SAR1As	BN1outS2/BN1outAs and nested BN1inS/BN1inAs
Probable n=5	2.2	5/5	5/5
Suspect n=13	1.1	3/13	3/13
Healthy n=21	1.1	0/21	0/21



The same or a highly similar virus was thus present in patients with SARS in two independent local outbreaks (Vietnam and Singapore).

When CDC Atlanta made available a different sequence fragment of a virus from another SARS patient, the same fragment was also found in the virus from Frankfurt. The sequence was identical to the base with that from Atlanta. Again, the only link between the patients was the virus. Laboratories in Singapore, Hong Kong, and China were soon able to detect the virus in huge fractions of SARS patients.

The PCR Laboratory has also established a real-time RT-PCR assay fully suitable for routine diagnostic application. This test was transformed into the first diagnostic test kit for SARS-Coronavirus by Artus Biotech, a spin-off company of the Bernhard Nocht Institute. It was launched on April 14<sup>th</sup>, 2003, one day before the World Health Organization officially declared the new coronavirus to be the cause of SARS.

### Selected Publications

- Drosten C, Gunther S et al. Preiser W, Van Der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. (2003). Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 348:1965-74.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Penaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Gunther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. (2003). Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 300:1394-9.
- Drosten C, Chiu LL, Panning M, Leong HN, Preiser W, Tam JS, Gunther S, Kramme S, Emmerich P, Ng WL, Schmitz H, Koay ESC (2004). Evaluation of advanced reverse transcription-PCR assays and an alternative PCR target region for detection of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J Clin Microbiol*, in press.

### Funding

- Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung, Grant No. 325-4539-85/3

### Cooperating Partners

- Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr, University of Frankfurt
- Prof. Dr. Sylvie van der Werf, Institut Pasteur, Paris, France
- Prof. Dr. Albert Osterhaus, University of Rotterdam, Netherlands

### Investigators

- Christian Drosten
- Stephan Günther
- Marcus Panning
- Stefanie Kramme
- Klaus Grywna
- Stefanie Müller
- Simon Vieth
- Herbert Schmitz

## A dry-reagent based PCR as a novel tool for the Laboratory confirmation of clinically diagnosed *M. ulcerans* disease

### Zusammenfassung

Das durch *Mycobacterium ulcerans* verursachte Buruli-Ulkus (BU), nach Tuberkulose und Lepra die dritthäufigste Mykobakterien-Erkrankung bei immun-kompetenten Personen, beginnt als schmerzlose noduläre oder papuläre Hautläsion und führt unbehandelt zu massiver Ulzeration. Die Erkrankung tritt hauptsächlich in Feuchtgebieten tropischer Regionen mit Schwerpunkten in West- und Zentralafrika sowie der West-Pazifik Region auf und betrifft vornehmlich Kinder unter 15 Jahren. Der Übertragungsweg ist bislang ungeklärt. Der derzeit einzig wirksame Kontrollansatz in Endemiegebieten besteht in frühzeitiger Diagnose der Erkrankung gefolgt von chirurgischer Exzision der Läsionen. Die Labor-diagnose des BU ist in Anbetracht des Fehlens eines diagnostischen „gold-standards“ problematisch. Zur Durchführung der Diagnostik unter tropischen Bedingungen wurde am BNI eine Trockenreagenz-basierte PCR entwickelt und am Kumasi Center for Collaborative Research in Tropical Medicine, Ghana etabliert. Diese „Feld-PCR“ wird derzeit in einer Studie zur Laborbestätigung 300 klinisch diagnostizierter BU-Patienten angewandt.

### Introduction

Buruli ulcer (BU) is defined as an infectious disease involving the skin, characterised by a painless nodule, papule, plaque or oedema, evolving into a painless ulcer (Figure 1) with undermined edges, often leading to invalidating sequelae like extensive scarring, contractures, loss of limbs and blindness. After tuberculosis and leprosy, BU is the third most common mycobacterial disease in immunocompetent humans and occurs in tropical countries with foci in West Africa, Central Africa, and the Western Pacific. Incidence and prevalence of BU worldwide are not precisely defined as adequate surveillance data based on accurate case confirmation data are lacking. However, prevalence data of the disease up to over 20 % have been reported from various foci in high endemic countries. The disease mainly affects impoverished inhabitants of remote rural areas with a preference for children under the age of 15 and is associated with tropical and subtropical wetlands. The laboratory confirmation of BU is complicated by the absence of a diagnostic “gold standard”. Whereas the sensitivity of microscopy and culture are low, histopathology and PCR provide diagnostic sensi-

tivities > 90%. Misclassification and delayed diagnosis of BU cases may occur frequently, causing a considerable socioeconomic impact in terms of treatment costs due to prolonged hospitalization. Treatment of BU with antibiotics has been widely unsuccessful, experimental drug treatment trials are underway. The current standard of treatment is surgical removal of the affected tissue, eventually followed by skin grafting. Due to the fundamental lack of understanding of modes of transmission, disease control in endemic countries presently is limited to early case detection through improved active surveillance and surgery.



Figure 1: Buruli ulcer

### Project Description and Results

In order to respond to the urgent need to develop reliable tools for early case detection and to overcome technical difficulties accompanying the implementation of diagnostic PCR procedures in tropical countries, a dry reagent based PCR formulation for the detection of *M. ulcerans* in diagnostic specimens has been developed at the BNITM. Following technical and clinical validation the assay has been successfully installed and field-tested at the Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Ghana. In collaboration with the Ghanaian Health Services since September 2003 a study on PCR laboratory confirmation of early BU cases is underway. The study comprises 300 clinically diagnosed BU patients from different endemic areas and addresses the following objectives:

- to determine a diagnostic gold standard for different stages of the disease,
- to obtain laboratory confirmed incidence data and to determine the burden of the disease in selected endemic areas,
- to establish the percentage of misclassified cases and to determine the differential diagnosis by means of histopathology,
- to study the socioeconomic impact of delayed diagnosis and misclassification of *M. ulcerans* disease,
- to study the cost-effectiveness of PCR as a sensitive and rapid diagnostic tool for early case finding.

For purposes of quality assurance parallel testing of PCR specimens with the standard reference method is carried out at BNITM, accordance rates of results are >95 %, therefore the “field PCR” can be considered a reliable method under tropical conditions. Preliminary results also suggest an excellent diagnostic sensitivity (>90 %) for early lesions.

In the context of the study more than 100 village health workers have been trained in active case finding, diagnostic specimens have been taken in the field and after surgery, and tested at KCCR and BNITM with conventional and molecular methods. Based on the results and experiences from the ongoing study the framework for diagnostic networks comprising peripheral and reference level laboratories in endemic areas is being elaborated. In order to establish correlations between living environment (especially exposure to water bodies) and the occurrence of BU the study patients are interviewed by means of an epidemiological questionnaire. Recently *M.ulcerans* has been detected by PCR in various insects collected from water bodies in different villages in the Agogo region, one of the major endemic areas in Ghana.

A related study, designed to assess the effectiveness of surgical treatment, is currently being carried out by BNITM in collaboration with MSF, the Health District of Akonolinga and Akonolinga Hospital, Cameroon, and Agogo Hospital, Ghana. Presently the extent of the surgical excision beyond necrotic tissue is merely determined by the clinical experience of the operating surgeon (Figure 2).



**Figure 2:** Excision tissue

As spread of infection beyond necrotic tissue can not be excluded visually, the danger of relapses in the area of the excised lesion due to insufficient excision margins is high. Post-surgical assessment of excision margins for the presence of *M.ulcerans* could help preventing relapse cases, if patients with positive excision margins were subsequently re-operated. Excised tissue is subjected to PCR, culture and histopathological ana-

lysis in order to assess if the excision margins are free of *M.ulcerans* and to determine up to which distance of the edge of the ulcer bacilli and immunopathological changes indicating progression of infection at the time of surgical intervention can be detected (Figure 3).



**Figure 3:** Excision margins

Complete excision margins of 10 patients have been tested, *M.ulcerans* was detected in 9 of those. Only the excision margin of one nodule was completely free of *M.ulcerans*. Long-term follow-up of the patients concerned will establish the correlation between our findings and the occurrence of recurrences.

### Funding

- Volkswagen Foundation

### Cooperating Partners

- Ohene Adjei, Christof Berberich, Thomas Kruppa, Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Ghana
- William Thompson, Agogo Presbyterian Hospital, Ghana
- Erasmus Klutse, Dunkwa Government Hospital, Ghana
- Kimball Crofts, Humanitarian Aid Relief Organisation, Provo, Utah, USA, Goaso Hospital, Ghana
- François Ngos, District de Santé d'Akonolinga, Hôpital d'Akonolinga, Cameroon
- Jörg Nitschke, Patrick Biasson, Elisabeth Le Saout, Médecines Sans Frontières (MSF) Swiss and Cameroon

### Investigators

- Gisela Bretzel
- Paul Racz
- Vera Siegmund
- Felicitas van Vloten
- Christian Drosten
- Kwame Opere-Asamoah
- Ruth Thompson



---

# Tropical Medicine Section

**Selected Scientific Projects**  
**Ausgewählte wissenschaftliche Projekte**

## Tropical Medicine Section

### Chairman's Summary

The Tropical Medicine Section at present combines the Departments of Molecular Medicine and Pathology as well as the Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR), a joint research centre of the Bernhard Nocht Institute with the University of Kumasi, Ghana. The Section used to include a Bioinformatics Group, which was discontinued in September 2002 when its head, Bertram Müller-Myhsok, accepted an offer for a professorship at the Max Planck Institute for Psychiatry, Munich. At present, collaborative arrangements are being evaluated with the newly established interdisciplinary Centre for Bioinformatics and with the Institute of Medical Biometrics and Epidemiology of Hamburg University in order to define the needs of an own research group.

Most of the activities of the **Department of Molecular Medicine** were concentrated to support projects at KCCR aimed at characterizing thousands of individuals for genetic studies on the susceptibility to malaria and pulmonary tuberculosis. Several hundreds of siblings were longitudinally monitored for malaria parasitaemias and mild clinical malaria. In addition, thousands of cases of severe and complicated malaria and pulmonary tuberculosis were enrolled in hospital-based studies, and, in parallel, parents and matched-pair controls were recruited by mobile teams.

Laboratory work in Hamburg included DNA extractions of thousands of samples from the extended enrolments of study participants in Ghana, the typing of short-tandem-repeat markers in the human genome for linkage analyses and of single-nucleotide polymorphisms for association studies of candidate genes. Ongoing genotypings address established and novel candidate genes.

A genome-wide linkage analysis and subsequent gene identification revealed an important influence of variants in the interferon- $\gamma$  receptor on the course of *Helicobacter-pylori* infection in a Senegalese study population.

An ongoing survey on Familial Mediterranean Fever, which is based on a selected service activity of genetic diagnostics, has revealed several novel mutations of the Mediterranean-fever gene and has enabled a first evaluation of clinical data collected through patient questionnaires. Studies on congenital hearing impairment in Africa were continued by linkage analyses of extended pedigrees characterized in a collaborative project with the University of Gezira, Wad Medani, in Sudan.

The associated group of Norbert Brattig complements the genetic studies of the department by providing immunological expertise for a detailed characterization of study subjects. Thus, phenotyping for filarial infections was refined by studying the responses of peripheral blood lymphocytes to filarial antigens, and proj-

ects have been started to characterize renal dysfunction and cardiac impairment in malaria. The group continued its work on the molecular biology of filarial proteases and immune activation by Wolbachia endosymbionts.

Recent work of the **Pathology Department** and its international collaborators continued to address fundamental studies on the mechanisms of immunoprotection by an attenuated SIV strain used for vaccination in the monkey model of HIV/AIDS. Protection was found associated with a substantial expansion of bone marrow-derived mature dendritic cells and of T lymphocytes of the  $\gamma\delta$  subset at the site of viral entry. Interestingly, in contrast to the naïve controls, no evidence was obtained for an expansion of cytotoxic lymphocytes in the vaccinated and challenged macaques. A smaller project of the department addresses the role of macrophages and dendritic cells in the pathology of Buruli ulcer. Another large grant coordinated by Paul Racz has been secured from the European Union to further study HIV vaccination strategies.

The **Bioinformatics Group** used its outstanding methodological expertise in genetic epidemiology and computational biology to contribute to several institute projects on infectious diseases such as amoebiasis, onchocerciasis, *Helicobacter-pylori* infection and a mouse model of American trypanosomiasis. The group also was engaged in a number of outside collaborations addressing the genetic epidemiology of lipid metabolism and neurological disorders.

The **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)** hosts extended research programmes on malaria, filariasis and tuberculosis and smaller studies on Buruli ulcer, aflatoxin ingestion, congenital deafness and HIV infection. The projects are summarized separately in this issue. Due to considerable external funding obtained from the European Union, the German initiative on malaria and the German Genome Research Network, the Centre maintained its high level of activities.

Rolf Horstmann



## Sektion Tropenmedizin

### Zusammenfassung des Sektionssprechers

Die Sektion Tropenmedizin umfasst die Abteilungen für Tropenmedizinische Grundlagenforschung und Pathologie sowie das *Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)*, eine gemeinsame Forschungseinrichtung des Instituts und der Universität von Kumasi, Ghana. Zu der Sektion gehörte darüber hinaus eine Arbeitsgruppe für Bioinformatik, die im September 2002 aufgelöst wurde, da ihr Leiter, Bertram Müller-Myhsok, das Angebot einer Professur am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München annahm. Derzeit werden die Möglichkeiten einer Kollaboration mit dem Interdisziplinären Zentrum für Bioinformatik und dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Hamburg geprüft, um die Notwendigkeit einer eigenen Forschungsgruppe zu ermitteln.

Ein großer Teil der Aktivitäten der **Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung** konzentrierte sich auf die Unterstützung von Projekten am KCCR, die zum Ziel haben, Tausende von Personen für genetische Untersuchungen zur Empfänglichkeit für Malaria und Lungentuberkulose zu charakterisieren. Einige hundert Geschwisterkinder wurden monatelang auf Malaria-Parasitämien und milde Malaria untersucht. Darüber hinaus wurden in Krankenhäusern Tausende von Fällen von schwerer Malaria bzw. Lungentuberkulose in Studien aufgenommen, gleichzeitig wurden die Eltern der Patienten und Kontrollpersonen durch mobile Untersuchungsteams aufgesucht und einbezogen. Mit einer Untersuchung zur intermittierenden präventiven Malariabehandlung, die über 3 Jahre konzipiert ist, wurde eine relativ groß angelegte epidemiologische Interventionsstudie begonnen, in deren Rahmen Proben für interessante parasitologische und immunologische Verlaufsuntersuchungen gesammelt werden können. Laborarbeiten in Hamburg umfassten DNA-Extraktion aus den Proben der Studienteilnehmer in Ghana, die Typisierung von „short-tandem-repeat“-Markern im Humangenom für Kopplungsanalysen und zur Verwandtschaftsbestätigung sowie die Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen für Assoziationsstudien von Kandidatengen. In laufenden Studien werden bekannte und neue Kandidatengene für Malaria und Tuberkulose untersucht.

Eine genomweite Kopplungsanalyse mit anschließender Gen-Identifizierung zeigte einen wichtigen Einfluss von Varianten des Interferon- $\gamma$ -Rezeptors auf den Verlauf von *Helicobacter-pylori*-Infektionen in einer senegalesischen Studiengruppe.

Eine laufende Untersuchung über Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), die auf einer kleinen Routineaktivität ausgewählter genetischer Diagnostik beruht, ergab einige neuentdeckte Mutationen des FMF-Gens und erlaubte eine erste Evaluierung von klinischen Daten, die durch Patientenfragebögen erhoben wurden. Untersuchungen zur erblichen Gehörlosigkeit in Afrika wurden durch

eine Kopplungsanalyse bei einer Großfamilie fortgesetzt, die in einer Zusammenarbeit mit der Universität von Gezira, Wad Medani, Sudan, untersucht wurde.

Die assoziierte Arbeitsgruppe von Norbert Brattig ergänzte genetische Studien der Abteilung, indem sie immunologische Expertise zur eingehenden Klassifizierung der Studienteilnehmer beitrug. So wurde die Charakterisierung von Filarien-Infektionen durch Studien der Reaktion von T-Lymphozyten im peripheren Blut verfeinert, und Projekte zur Bestimmung der Nierenfunktion und der Herzbeteiligung bei Malaria wurden aufgenommen. Die Gruppe setzte ihre molekularbiologischen Arbeiten zu Filarien-Proteasen und zur Immunaktivierung durch endosymbiontische Wolbachien fort.

Aktuelle Studien der **Abteilung für Pathologie** und ihrer internationalen Zusammenarbeit umfassen grundlegende Untersuchungen zum Mechanismus der Immunprotektion durch einen attenuierten SIV-Stamm, der für Impfstudien im Affenmodell für HIV/AIDS genutzt wird. Es stellte sich heraus, dass sich bei Impfschutz reife Dendritische Zellen aus dem Knochenmark und T-Lymphozyten der  $\gamma\delta$ -Untergruppe an der Eintrittspforte der Viren deutlich vermehrt fanden. Im Gegensatz zu naiven Kontrolltieren fand sich interessanterweise kein Anhalt für eine Vermehrung zytotoxischer Lymphozyten in geimpften und infizierten Affen. Ein kleineres Projekt der Abteilung betrifft die Rolle von Makrophagen und Dendritischen Zellen in der Pathologie des Buruli-Ulkus. Die Förderung eines neuen Großprojekts, das von Paul Racz koordiniert wird und weitere Studien zur Entwicklung einer HIV-Vakzine beinhaltet, wurde von der Europäischen Union gewährt.

Die **Arbeitsgruppe Bioinformatik** nutzte ihre hervorragende methodische Expertise in genetischer Epidemiologie und bei der Auswertung biologischer Daten, um zu verschiedenen Projekten des Instituts beizutragen, die Infektionskrankheiten wie Amöbiasis, Onchozerkose, *Helicobacter-pylori*-Infektion und ein Mausmodell der Amerikanischen Trypanosomiasis betrafen. Darüber hinaus arbeitete die Gruppe mit einer Reihe von Institutionen außerhalb des Instituts in genetisch-epidemiologischen Projekten zum Lipid-Metabolismus und zu neurologischen Erkrankungen zusammen.

Das **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)** betreute größere Forschungsprogramme über Malaria, Filariosen und Tuberkulose und kleinere Studien über Buruli-Ulkus, Aflatoxin-Aufnahme, HIV-Infektion und angeborene Gehörlosigkeit. Die Projekte sind in diesem Band gesondert zusammengefasst. Durch erhebliche Projektmittel, die bei der Europäischen Union, der deutschen Initiative für Malaria und dem deutschen Nationalen Genomforschungsnetz eingeworben wurden, konnte das KCCR die große Zahl seiner Aktivitäten aufrecht erhalten.

Rolf Horstmann

## Tropical Medicine Section

### Department of Molecular Medicine

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Rolf Horstmann\*, Head  
Dr. Norbert Brattig  
Dr. Jennifer Evans\*  
Dr. Christoph Hamelmann  
PD Dr. Mo Klinkert\*  
Robin Kobbe\*  
Dr. Ulrike Kriebel\*  
Dr. Iris Langefeld  
PD Dr. Jürgen May\*  
Dr. Osman Mersinli  
Prof. Dr. Christian Meyer\*  
Dr. Christian Timmann\*

#### Technical Staff

Christa Flessner\*  
Birgit Förster\*  
Silvia Haase  
Nadine Knuth\*  
Kathrin Kühne\*  
Manuela Lemke  
Birgit Muntau\*  
Maren Rudolph  
Gerd Ruge\*  
Jürgen Sievertsen\*

#### Doctoral / Graduate Students

Afua Adusei  
Jasmin Anantapongse\*  
Florian Marks  
Claudia Mettjes  
Florian Mönkemeyer  
Stefan Nickels\*  
Karin Rottengatter  
Martin Schmidt\*  
Nadine Schreiber\*  
Alexander Schütt\*  
Barbara Steinhart  
Thorsten Thye  
Esther van der Kamp\*  
Vera von Kalckreuth\*  
Claudia von Rheden\*

#### Visiting Scientists

Nagla Mohammed Gasmelseed, Wad Medani, Sudan

#### Laboratory Klinkert

PD Dr. Mo Klinkert\*

#### Scientific Staff

Dr. Ayman Khattab\*

#### Doctoral / Graduate Students

Yu-Shan Chia\*

#### Laboratory Brattig

Dr. Norbert Brattig\*

#### Technical Staff

Frank Geisinger\*  
Wilfried Groenwoldt\*

#### Doctoral / Graduate Students

Nadine Borchert\*  
Florestan Hoeckh  
Susanne Schröder  
Arline Schwohl  
Anja Wagner

#### Visiting Scientists

Dr. Abbas Jolodar, Ahwaz, Iran

### Department of Pathology and Körber Laboratory for AIDS Research

#### Scientific Staff

Prof. Dr. Paul Racz\*, Head  
Dr. Wilhelm Büngener\*  
Dr. Klara Tenner-Racz\*  
Felicitas van Vloten\*  
Technical Staff  
Petra Eggert\*  
Gudrun Großschupff\*  
Petra Meyer\*  
Birgit Raschdorff\*  
Anja Schörle\*

#### Doctoral / Graduate Students

Kirsten Arndt  
Christine Bartels\*  
Sabine Harder\*  
Eva Kahn  
Jill Knips  
Franziska Mohr  
Liliana Moncada-Gutierrez

#### Visiting Scientists

Dr. Christiane Stahl-Henning, Göttingen, Germany  
Prof. Ralph Steinmann, New York, USA  
Dr. Heribert Stoiber, Innsbruck, Austria  
Dr. Mariagrazia Ugocini, Bellinzona, Switzerland  
Prof. Klaus Überla, Bochum, Germany

### Research Group Müller-Myhsok

until 11/2002

PD Dr. Bertram Müller-Myhsok

#### Technical Staff

Petra Plähn

#### Doctoral / Graduate Students

André Kleensang

## Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (Kumasi, Ghana)

### Advisory Board

- Prof. Dr. Frank O. Kwami, Chairman  
*Former Vice-Chancellor, Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST)*
- Prof. Kwesi Andam  
*Vice-Chancellor (KNUST)*
- Prof. Tsiri Agbenyega  
*Dean, School of Medical Sciences (KNUST)*
- Prof. Dr. Bernhard Fleischer  
*Director, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM)*
- Prof. Dr. Rolf D. Horstmann  
*Chairman, Committee on Research in the Tropics, BNITM*

### Scientific Staff

- Dr. Thomas F. Kruppa\*, Director
- Prof. Ohene Adjei\*, Deputy Director
- Dr. Christof Berberich\*, Head of Laboratories
- Dr. Jennifer Evans\*
- Yeboah Marfo Debrekeyi\*

### Administration

- Ben Andoh\*, Administrator
- Sebastian Kankam\*, Accountant
- Henrietta Addai\*, Secretary

### Technical Staff

- Emmanuel Abbeyquaye\*
- Lincoln Gankpala\*
- Leticia Kunaa\*
- Grace Mensah
- George Ntim

### Doctoral Students

- John Asiedu-Larbi\*, KCCR
- Yeboah Marfo Debrekeyi, KCCR
- Claudius Fuellhase, BNITM
- Julia Lenzen, BNITM
- Florian Marks, BNITM
- Johannes Muehlfeld, BNITM
- Toni Spandl, BNITM
- Sabine Specht\*, BNITM
- Vera Siegmund\*, BNITM
- Joseph Tunner, Liverpool School of Tropical Medicine, UK
- Lars Volkmer, BNITM
- Vera von Kalckreuth\*, BNITM
- Claudia von Rheden\*, BNITM

### Masters Students

- Ayimbire Abonuusum\*
- Dr. Harry Abruquah\*
- Dr. Samuel Adjei\*
- Yaw Afrane\*
- Kwame Opere Asamoah\*
- Kingsley Badu\*
- Alex Debrah\*
- Kwesi Kutin\*
- Linda Batsa\*
- Ruth Thompson\*

### Data Entry

- Jeffrey Agyemang\*
- Gifty Adu-Okae\*
- Anita Bannor\*
- Frank Prempeh\*

### Field Workers

- Isaac Aguna\*
- William Akwaboah\*
- Gabriel Atta\*
- Lydia Badu\*
- Sophia Opoku\*

### Other Workers

- Stephen Adabor\*
- Dominic Adongo\*
- John Amandi\*
- Ruth Boateng\*
- Anthony Buadu\*
- Baindu Dorley\*
- Evelyn Hasford\*
- Comfort Yamson\*
- Robert Acheampong\*
- Samuel Manu\*
- Evans Mensah\*
- Lawrence Yelewal\*
- Thomas Yine\*
- Felix Kuukang\*
- Joseph Adetarimah\*

### Drivers

- Kwabena Boateng
- Abraham Poku Buachie\*
- Isaac Senyo Domphey\*
- Philip K. Frimpong\*
- Paul Bekyir Marfo\*
- Kwame Nyarko\*
- Kofi Tawiah\*
- Seth Wiredu\*
- Joseph Kwabena Yeboah
- Hubert Obiri-Yeboah\*

### National Service Personnel

- Augustina Angelina Annan\*
- Matilda Ayim\*
- Samuel Essien Baidoo\*
- Daniel Tagoe\*

## Genome-wide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon- $\gamma$ receptor affecting *Helicobacter pylori* infection

### Zusammenfassung

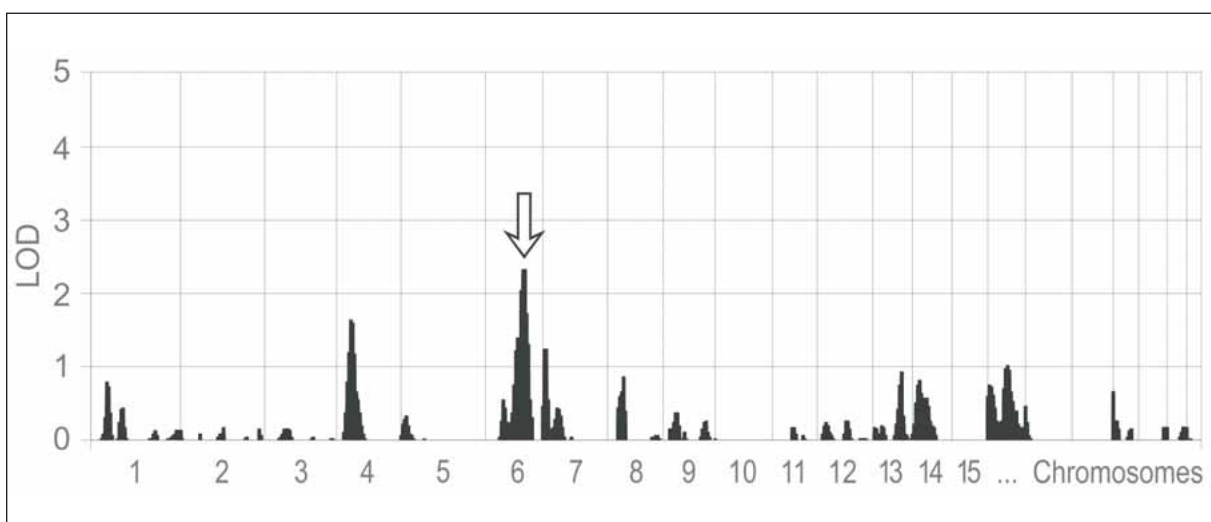
*Helicobacter pylori* gilt als der weitest verbreitete Infektionserreger des Menschen. Er verursacht Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Duodenal-Geschwüre und erhöht das Risiko zur Entwicklung von Magenkrebs. Wir haben senegalesische Geschwister durch Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper hinsichtlich ihrer Empfänglichkeit für *H. pylori*-Infektionen untersucht. In einer Kopplungsanalyse mit 400 genomweiten Markern ergab sich ein LOD-Score von zunächst 2,4 im Bereich des Gens für den Interferon- $\gamma$ -Rezeptor (*IFNGR1*), der bei Ergänzung durch einen Marker innerhalb *IFNGR1*-Gens auf 3,1 stieg. Durch Sequenzierung des Gens bei 20 Geschwistern mit extremen Antikörperspiegeln wurden -56C>T, H318P und L450P als genetische Varianten nachgewiesen, die in der Studiengruppe signifikant mit hohen Antikörperkonzentrationen assoziiert gefunden wurden. Darüber hinaus hob der Einschluss dieser Varianten als genetische Marker den LOD-Score der Kopplungsanalyse auf 4,2. Die Varianten fanden sich bei Afrikanern häufiger als bei Europäern. Die Ergebnisse zeigen, dass die IFN- $\gamma$ -Signalübertragung eine wesentliche Rolle bei der menschlichen Abwehr gegen *H. pylori*-Infektionen spielt, und helfen die Beobachtung einer hohen Prävalenz und relativ niedrigen Pathogenität von *H. pylori* in Afrika zu erklären. Darüber hinaus bestätigt die Studie den prinzipiellen Wert von Kopplungsanalysen bei der genetischen Untersuchung von Infektionskrankheiten und anderen komplexen Erkrankungen.

### Summary

*Helicobacter pylori* is considered the most common infectious agent of humans worldwide. It causes gastric inflammation, gastroduodenal ulcers, and a risk for gastric cancer. We performed a genome-wide linkage analysis among Senegalese siblings phenotyped for *H. pylori* reactive serum IgG. A multipoint LOD score of 3.1 was obtained at *IFNGR1*, the gene encoding chain 1 of the interferon-(IFN-) $\gamma$  receptor. Sequencing of *IFNGR1* revealed -56C>T, H318P, and L450P variants which were found associated with high antibody concentrations. Including these in the linkage analysis raised the LOD score to 4.2. The variants were in Africans more prevalent than in Caucasians. Our findings indicate that IFN- $\gamma$  signalling plays an essential role in human *H. pylori* infection and contribute to explain the observations of high prevalences and relatively low pathogenicity of *H. pylori* in Africa. Moreover, they provide further proof of principle for the value of genome-wide linkage studies in the analysis of susceptibility to infection and other complex genetic traits.

### Introduction

In Europe and the USA, 25-50% of the population are infected with *H. pylori*, and prevalences in developing countries reach 70-90% with almost all acquiring the infection before the age of 10 years. Approximately 10-20% of infected individuals develop disease such as gastritis and gastroduodenal ulcer, and an increased risk for gastric cancer. It became apparent, however, that, in Africa, relatively low incidences of gastroduodenal ulcers and gastric cancer contrast the high prevalences of *H. pylori* infections. This discrepancy has been termed the „African enigma“.



**Figure 1:** Genome-wide linkage analysis of 143 sib-pairs for the intensity of *H. pylori* infection as defined by *H. pylori*-reactive serum IgG concentrations. Evidence for linkage to a 90-cM region on the long arm of chromosome 6 (arrow).

Data of twin studies and evidence for ethnic differences indicate a considerable influence of the host genetic background on the susceptibility to *H. pylori*. To define the infection state of humans, *H. pylori* reactive serum IgG concentrations using whole bacterial lysates as antigen have been found a reliable tool and have widely been used in genetic and epidemiological studies.

### Project Description and Results

The study group comprised 111 Senegalese siblings, aged 5 to 60 years, forming 143 sibpairs of 34 nuclear families. The participants were characterized regarding their susceptibility to *H. pylori* infection by determining serum IgG reactive to whole *H. pylori* lysates. For control, serum anti-phosphorylcholine IgG, which is produced in reaction to ubiquitous dental-plaque bacteria, was measured and found not to be correlated to anti-*H. pylori* IgG ( $r=0.12$ ,  $p=0.2$ ). The study group was genetically typed with 400 genome-wide short-tandem-repeat markers. A quantitative-trait linkage (QTL) analysis using as phenotypes the levels of anti-*H. pylori* IgG yielded a broad peak covering approximately 90 cM on the long arm of chromosome 6 and a maximum LOD score of 2.4 at marker position D6S1009 (Figure 1). As D6S1009 is located less than 1 cM apart from the IFNGR1 gene encoding chain 1 of the IFN- $\gamma$  receptor and as IFN- $\gamma$  has been implicated in host defence to helicobacter infection, an additional marker FA1 located in intron 6 of IFNGR1 was included in the analysis. This raised the LOD score to 3.4. Sequencing of the entire *IFNGR1* gene in 20 siblings with extreme phenotypes revealed a number of genetic variants, of which -56C>T, H318P, and L450P were found associated with high antibody concentrations in a transmission disequilibrium test applied to 111 parent-

child trios ( $p=0.03$ ). Furthermore, including these variants in the linkage analysis raised the LOD score to 4.2 and the information content of the markers from 0.73 to 0.94. The frequencies of -56C>T, H318P and L450P were assessed in 100 chromosomes of unrelated individuals each from the Senegalese study population and from a German volunteer group; the variants were found among Africans significantly more frequently than among Germans (54 vs 36 affected chromosomes, respectively).

Our findings confirm studies in animal models indicating that IFN- $\gamma$  signalling plays an essential role in the host defence against *H. pylori* infection. The difference between Senegalese and Germans in the frequencies of the susceptibility alleles may contribute to explain the „African enigma“ of high prevalences and relatively low pathogenicity of *H. pylori* in African populations. Moreover, our study provides further proof of principle for the value of genome-wide linkage studies in the analysis of susceptibility to infection and other complex genetic traits.

### Selected Publications

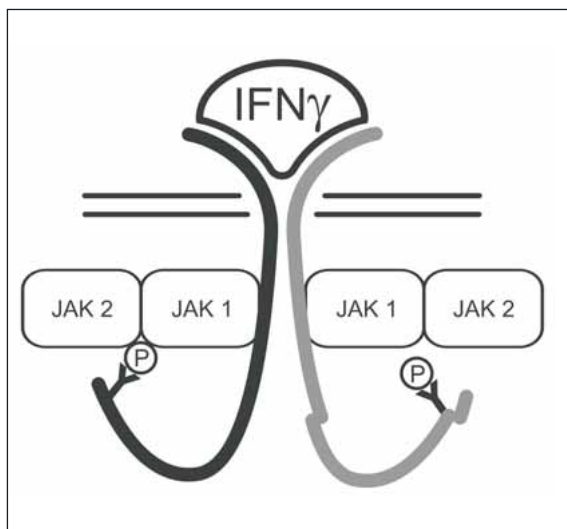
- Thye T, Burchard GD, Nilius M, Müller-Myhsok B, Horstmann RD (2003).  
Genome-wide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon- $\gamma$  receptor affecting Helicobacter pylori infection.  
Am J Hum Genet 72: 448-453

### Cooperating Partners

- Gerd D. Burchard, Clinical Department, BNI
- Manfred Nilius, University of Magdeburg

### Investigators

- Thorsten Thye
- Rolf D. Horstmann,
- Bertram Müller-Myhsok
- Birgit Muntau



**Figure 2:** Schematic representation of possible influences of *IFNGR1* variants on signalling by the IFN $\gamma$  receptor: Promoter variants may cause reduced expression as indicated by the grey colour of the schematic receptor structure, and structural variants in the C-terminal, cytoplasmatic tail of the receptor might alter the accessibility of the tyrosin (Y) residue to be phosphorylated by the receptor-bound janus kinases (JAK1, JAK2), as indicated by kinks in the schematic receptor structure.



## Human genetic variants influencing resistance to malaria

### Zusammenfassung

Um neue Methoden der Prävention und Bekämpfung der Malaria zu entwickeln, wird untersucht, wie Menschen natürlicherweise vor Malaria geschützt sein können. Aufgrund ihrer hohen Kindersterblichkeit hat Malaria die Selektion zahlreicher genetischer Anlagen des Menschen bewirkt, die eine gewisse Resistenz oder Protektion vor Malaria vermitteln. Die Aufklärung dieser Faktoren könnte auf Stoffwechselwege hinweisen, die vor Malaria-Parasitämie und klinischer Erkrankung schützen. In einem Endemiegebiet der Malaria in Ghana wurden 120 Familien ausgewählt, die keine der möglicherweise schützenden Erythrozyten-Anomalien zeigen. Aus diesen Familien wurden über 450 Geschwisterkinder über 8 Monate wöchentlich auf Malariaparasiten und klinische Zeichen einer Malaria untersucht. Derzeit wird eine Kopplungsanalyse durchgeführt, um neue genetische Resistenzfaktoren zu suchen. Darüber hinaus wurden über 2000 Fälle von komplizierter Malaria und entsprechende Kontrollpersonen untersucht und in eine Studie aufgenommen, die das Ziel hat, genetische Faktoren zu identifizieren, die vor komplizierter Malaria schützen. In Anbetracht der enormen Bedeutung der Medikamentenresistenz von Malariaparasiten und ihres möglichen Einflusses auf das klinische Bild der Malaria wurde ein neuer massenspektrometrischer Test entwickelt, der die Sensitivität der Identifizierung medikamentenresistenter Isolate bei multiplen Infektionen deutlich verbessert.

### Summary

Naturally occurring mechanisms of resistance and protection are being studied in order to develop novel means of prevention and control. It is generally accepted that malaria, particularly because of its high childhood mortality, has selected for many, as yet unknown human genetic traits. These might indicate metabolic pathways which protect against parasitaemia and clinical disease. Thus, 120 families were selected not to carry any of the possibly protective red-cell disorders. Of those, more than 450 siblings were closely monitored for parasitaemia and mild malaria over a period of 8 months. Presently, a linkage analysis is being performed to search for novel genetic resistance factors. In addition, more than 2000 cases of severe and complicated malaria have been examined and included in a study aiming at genetic factors which protect from severe disease. With regard to the enormous importance of drug-resistant malaria and its possible influence on clinical disease presentation, a new mass-spectrometry assay was developed which substantially increases the

sensitivity of identifying drug-resistant isolates in multiple infections.

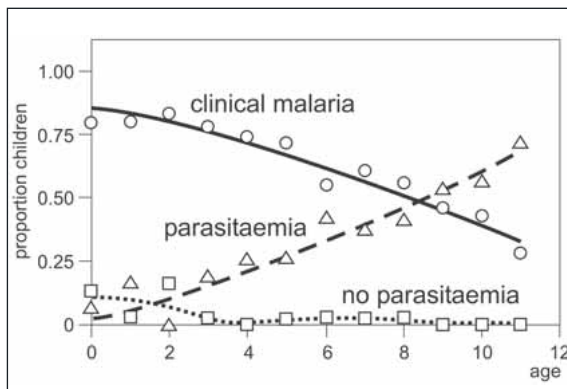
### Introduction

Drawbacks in vaccine development and problems of drug resistance have stressed the demand for research on fundamental issues in plasmodium biology and malaria pathology. One approach to identify possible routes of prevention and control is to unravel naturally occurring mechanisms of resistance and protection. Protection against severe malaria has clearly been shown to be mediated by certain red-cell disorders and by genetic variants of several immune response and effector molecules. It is generally accepted that malaria has in exposed populations selected for many more human genetic traits.

### Project Description and Results

#### Phenotyping for parasitaemia and mild malaria

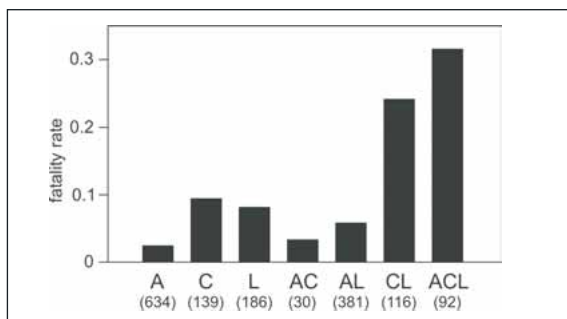
In holoendemic malaria areas such as our study sites in the vicinity of Kumasi, Ghana, all residents are exposed to malaria transmission. Therefore, virtually all children for various periods of time and to various degrees carry malaria parasites in their blood while they develop partial immunity. Occasionally and, again with considerable inter-individual variability, these parasitaemias cause mild clinical disease and, rarely and in 1-2% of children only, severe and complicated malaria (see below). Since parasitaemias and mild clinical malaria episodes affect virtually all children and thus all siblings of a given family, they are accessible to a genetic linkage study using a quantitative-trait analysis. For this approach, 2600 parental pairs who have more than 3 children aged 0.5 to 11 years were genetically examined not to carry any of the known or assumed red-cell malaria resistance factors of haemoglobin (Hb)S and C,  $\alpha$ -thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency A-. 120 families were identified, and the children (450 forming 650 sib-pairs) were thoroughly phenotyped for malaria parasitaemias and mild disease over an entire rainy season by weekly visits including interrogations and malaria smears and biweekly haematocrits. The phenotyping procedure required more than 14,000 home visits, whereby the compliance was >99%. Phenotype data are presently being evaluated, first results confirm the current concept of the acquisition of partial malaria immunity during childhood (Fig. 1), at the same time showing the quality of the phenotype data. Interestingly, 1-2% of children never had parasitaemias. At present, the children are being genotyped at 10,000 genome-wide single-nucleotide polymorphisms applying microarrays at the DNA-typing centre of the National Genome Research Network (NGFN).



**Figure 1:** Changing patterns of malaria parasitaemia and mild clinical malaria over age. Boxes mark the proportions of children never having parasites, triangles the proportions of those with asymptomatic parasitaemias only, and circles the proportions of those having at least one malaria episode during the observation period of 8 months.

### Phenotyping for severe malaria

Severe malaria rarely occurs among siblings so that genetic linkage designs are not applicable, although human genetic variants such as HbS have been shown to have a great influence. In order to collect a large sample of affected children and appropriate control individuals, a hospital-based study has in 2001 been set up in collaboration with Ghanaian scientists at the Nkrumah Kwame University of Science and Technology and Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, and the Presbyterian Hospital, Agogo. By the end of 2003, a total of 2182 children meeting the WHO definition of severe malaria have been enrolled. Besides a thorough clinical examination including a Blantyre coma score, determinations of parasitaemia, haematocrit, blood cell counts, blood gases as well as serum glucose and lactate levels are being performed, and parasite isolates are being preserved for culture. Both parents have so far been recruited from 519 patients, and 1279 control children matched for age, gender, and residence have been enrolled. Preliminary phenotype evaluations indicate that the groups of children with signs of cerebral malaria and increased lactate levels have a particularly high fatality rate (Fig. 2).



**Figure 2:** Fatality rates of children with the three major forms of severe malaria complications or combinations thereof, admitted to Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. Children are grouped according to WHO criteria of severe anaemia alone (A), cerebral malaria alone (C), or hyperlactataemia alone (L) or a combination of severe anaemia and cerebral malaria (AC), etc. The numbers in brackets indicate the numbers of patients presently enrolled in the study.

### Drug resistance of *Plasmodium falciparum* assessed by mass spectrometry

Drug resistant malaria is an enormous public health problem. Concerning our studies, it is of particular interest because drug resistance of *P. falciparum* appears to influence the clinical syndrome of malaria, possibly by prolonging subclinical levels of parasitaemia. On the example of pyrimethamine resistance caused by mutants at codon positions 16, 51, 59, and 108 of the gene coding for dihydrofolate reductase (pfdhfr), we have shown the unique ability of mass spectrometry to identify variants in multiclonal *P. falciparum* infection, a common situation encountered in endemic areas.

### Selected Publications

- Gelhaus A, Scheduling A, Browne E, Burchard GD, Horstmann RD (2001). Variability of the CD36 gene in West Africa. *Hum Mutat* 18: 444-450
- Meyer CG, May J, Arez AP, Gil JP, do Rosario V (2002). Genetic diversity of *Plasmodium falciparum*: pre-erythrocytic and asexual blood stages. *Trop Med Int Health* 7: 395-408
- Marks F, Meyer CG, Sievertsen J, Timmann C, Evans J, Horstmann RD, May J (2004). Genotyping of *Plasmodium falciparum* pyrimethamine resistance by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Antimicrob Agents Chemother* 48: 466-472

### Funding

- Deutsches Humangenomprojekt and Nationales Genomforschungsnetz of BMBF
- Deutsche Malaria-Initiative
- Volkswagenstiftung

### Cooperating Partners

- T. Agbenyega, D. Ansong, S. Antwi, E. Asafo-Agyei, E. Browne, C. Donkor, K. Osei Kwakye, D. Sambian, J. Sylverken, O. Yaw Akoto, School of Medical Sciences, University of Kumasi, Ghana

### Investigators

- Rolf Horstmann
- Jasmin Anantapongse
- Jennifer Evans
- Christa Flessner
- Birgit Förster
- Julia Lenzen
- Florian Marks
- Jürgen May
- Christian G. Meyer
- Birgit Muntau
- Nadine Schreiber
- Alexander Schütt
- Jürgen Sievertsen
- Barbara Steinhart
- Christian Timmann

# The Major Surface Protein of *Wolbachia* Endosymbionts in Filarial Nematodes Elicits Immune Responses through Toll-like Receptors 2 and 4

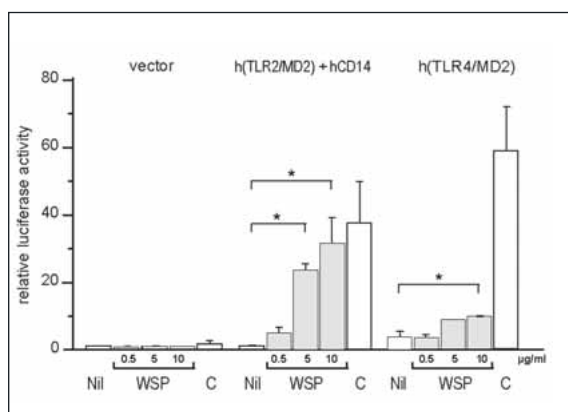
## Zusammenfassung

Das Oberflächenprotein von Wolbachien (WSP) wirkt als Stimulans des natürlichen Abwehrsystems.

(i) WSP induziert die Freisetzung inflammatorischer Zytokine aus Monozyten, (ii) die inflammatorische Antwort ist Toll-like Rezeptor (TLR)2- und TLR4-abhängig, (iii) *Onchocerca volvulus*-infizierte Personen bilden IgG1- aber nicht IgG4- und IgE-Antikörper gegen WSP. WSP lässt sich in Mikrofilarien und in Gewebsmakrophagen nachweisen, die Mikrofilarienfragmente aufgenommen haben. Filarien können daher durch WSP der Endobakterien Charakteristika mikrobieller Pathogene annehmen.

## Introduction

Immunopathological reactions are thought to play a major role in the development of filarial diseases. Thus, clinical symptoms of chronic infection by *O. volvulus* appear to result from the cumulative effects of inflammation evoked mainly by the microfilarial stage of the worms. *Wolbachia* are endosymbionts in filariae and essential for worm fertility and have been suggested to contribute to the pathogenesis of filarial disease. Adverse reactions following microfilaricidal therapy are associated with innate responses including the release of inflammatory mediators tightly correlating with the presence of circulating *Wolbachia* DNA, liberated from degenerating microfilariae.



**Figure 1:** NF- $\kappa$ B dependent reporter gene activation upon challenge with WSP using TLR2 or TLR4 transiently overexpressing human fibroblastoid cells. Luciferase was quantified 24 h after exposure to WSP (grey) or lipopolysaccharide (open).

## Project Description and Results

Purified major *Wolbachia* surface protein (WSP) was shown to stimulate monocytes of both, *O. volvulus*-infected and of uninfected persons to release TNF- $\alpha$ , IL-12 and IL-8. The inflammatory response to WSP was TLR2 and TLR4 dependent as demonstrated with TLR-transfected fibroblasts (Figure), as well as macrophages and dendritic cells from functional TLR deficient mice. The dependence of the TLR engagement on WSP protein was shown by the treatment with protease and polymyxin B. WSP reactive IgG1 antibodies were present in sera of the *O. volvulus*-infected persons but not in those of the uninfected Europeans. Antibodies against WSP stained endobacteria in living and degenerating tissue microfilariae and host tissue macrophages that had engulfed microfilariae. Thus, filarial helminths, through products of their endobacteria such as WSP, acquire characteristics of a typical microbial pathogen inducing immune responses through TLR2 and TLR4.

## Selected Publications

- Brattig NW, Bazzocchi C, Kirschning CJ, Reiling N, Büttner DW, Cecilian F, Geisinger F, Hochrein H, Ernst M, Wagner H, Bandi C, Hoerauf A. (2004) The major surface protein of *Wolbachia* endosymbionts in filarial nematodes elicits immune responses through Toll-like receptor 2 and TLR4. J Immunol (accepted).
- Bandi C, Trees AJ, Brattig NW. (2001). *Wolbachia* in filarial nematodes: evolutionary aspects and implications for the pathogenesis and treatment of filarial diseases. Vet Parasitol 98:215-238
- Brattig NW. (2004). Pathogenesis and host responses in human onchocerciasis: impact of *Onchocerca* filariae and *Wolbachia* endo-bacteria. Microbes Infect 6: 113–128

## Cooperating Partners

- A. Hoerauf, D.W. Büttner, BNI
- C. Bazzocchi, C. Bandi University of Milan, Italy
- C.J. Kirschning, Max von Pettenkofer-Institute for Hygiene and Medical Microbiology, Munich
- N. Reiling, M. Ernst, Research Center Borstel

## Investigators

- Nobert W. Brattig
- Frank Geisinger

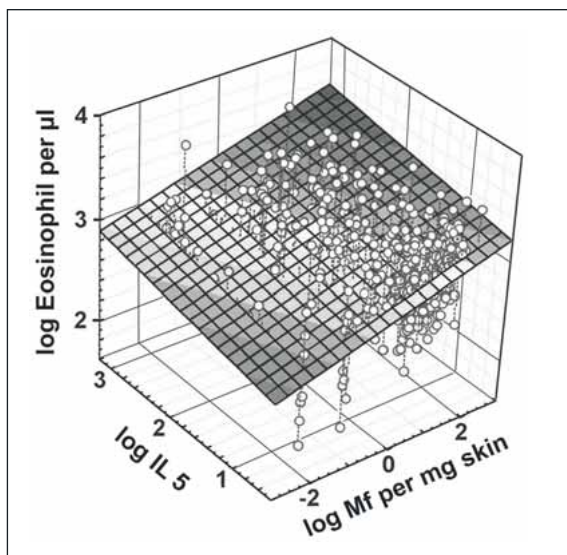
## Relevance of *ex-vivo* Blood Lymphocyte Assay for *in-vivo* Lymphocyte Function

### Zusammenfassung

In einer Studie an 458 Afrikanern, die der Filarie *Onchocerca volvulus* exponiert sind, wurde IL-5 in *O. volvulus*-Antigen (OvAg)-stimulierten Vollblutkulturen bestimmt. *O. volvulus*-reaktives IL-5 korrelierte quantitativ mit der peripheren Eosinophilie und erklärte 13.7% der Variabilität der Eosinophilenzahl. Die Korrelation wurde nur festgestellt, wenn die Mikrofilarienzahl in einer multiplen Regressionsanalyse mit einbezogen wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass *in-vitro*-Tests mit sehr kleinen Blutvolumina die Aktivität der gesamten Lymphozytenpopulation *in vivo* quantitativ reflektieren können.

### Introduction

Determinations of *in-vitro* proliferative and secretory activities of peripheral blood cells are widely used for research in clinical immunology but have not been evaluated as to their power to reflect *in-vivo* activities quantitatively. IL-5 and IL-4 are important cytokines of T-helper 2 lymphocytes and as such relevant to the immune response towards helminths. IL-5 has been shown to be the key regulator of eosinophil production and IL-5 production of lymphocytes *in vitro* is supposed to reflect the *in-vivo* situation and should correlate to *in-vivo* eosinophilia.



**Figure:** Multiple regression analysis between *in-vitro* IL-5 secretion by blood lymphocytes in response to *O. volvulus* antigen, microfilarial counts and blood eosinophil counts. The regression plane is indicated. The coefficient of determination is  $r^2 = 0.14$ ,  $p < 10^{-15}$ .

### Project Description and Results

We studied 458 individuals heavily exposed to the tissue nematode *O. volvulus* but void of other worm disease except for low-level infection with intestinal helminths. Cell proliferation and cytokine secretion were studied in whole blood cultures upon stimulation with OvAg or the mitogen PHA. No correlation was found between IL-5 secretion and eosinophil counts, neither for PHA-stimulated nor for OvAg-reactive blood cells. Therefore, we performed a multiple regression analysis which included the variation in microfilarial counts. It showed a greater than additive increase in the coefficient of determination for eosinophil counts when both, OvAg-reactive IL-5 and microfilarial counts, were included (Figure).

### Selected Publications

- Timmann C et al. (2003). Br J Dermatol 149: 782-787
- Brattig NW et al. (2002). J Infect Dis 185: 1148-1154

### Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft

### Cooperating Partners

- RD Horstmann, C Timmann C, B Müller-Myhsok, BNI

### Investigators

- Norbert W. Brattig
- Frank Geisinger
- Wilfried Groenwoldt



## Protective Immunization with Attenuated SIV: Early Events at the Tonsils

### Zusammenfassung

Rhesusaffen wurden zunächst mit dem attenuierten Stamm SIV $\Delta$ NU immunisiert (513 bp Deletion in der *nef* und U3 Region). 26 Wochen später folgte ein Challenge mit dem pathogenen Stamm SIVmac251. Beide SIV-Stämme wurden atraumatisch über die Tonsillen appliziert. Wir untersuchten die frühen Ereignisse in den Tonsillen und beobachteten eine schnelle Eindämmung des pathogenen Stammes in den geimpften Tieren, obwohl sich der Vakzine-Stamm weiter vermehrte. Die Schutzwirkung wird begleitet durch eine Zunahme reifer dendritischer Zellen (DCs) und  $\gamma\delta$  T-Zellen, während zytotoxische T-Zellen, die Perforin oder Granzym B exprimieren, kaum eine Rolle spielen. Unserer Ansicht nach führt die Exposition mit einem Immundefizienzvirus im Zuge der Vakzinierung möglicherweise zur Ausschüttung von Chemokinen durch reife DC und  $\gamma\delta$  T Zellen und dadurch zur Ausprägung potenter angeborener und erworbener Immunantworten, die bei einer nachfolgenden Infektion mit pathogenen Viren schützen.

### Introduction

Vaccination has the potential to block or dampen infection. For HIV and its animal model, SIV in the rhesus macaque, it is urgent to understand more about vaccine mechanisms. It would be valuable, for example, to determine the extent to which vaccination contains a challenge with virus at its site of entry especially at mucosal surfaces. Most efforts in previous non-human vaccine trials have been directed to understanding the long-term effects of the vaccine, rather than the capacity of vaccine-elicited immunity to protect at the portal of virus entry early during infection. Similarly, more information is needed to assess protection at the level of lymphoid tissues, where the virus replicates and immune responses are generated, in addition to standard analyses of blood cell suspensions.

We have addressed these questions by analysing early changes in rhesus macaques immunized with an attenuated simian immunodeficiency virus (SIV) vaccine and subsequently challenged with wild type SIV via the tonsils. Although safety concerns currently argue against the use of live attenuated vaccines, such vaccines still remain an important research tool to better understand protective immunity in animal models. In the rhesus macaque primate model, the most efficient protection against challenge with highly pathogenic SIVmac is achieved by vaccination with a live attenuated SIV strain generated by deletion of the *nef* gene.

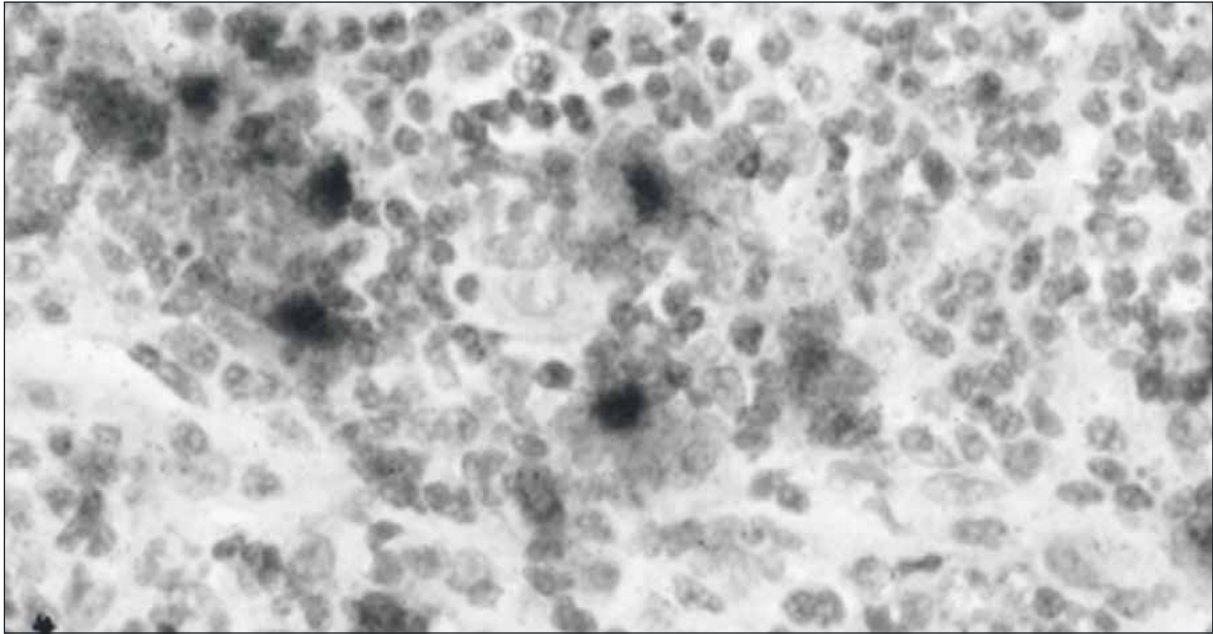
The advantage of the tonsillar model is that the portal of virus entry can be identified with certainty and the spread of the infection within the tonsils and to regional and remote lymph nodes can be tracked. In earlier work we showed that when infectious or vaccine forms of SIV were applied atraumatically to the lingual and palatine tonsils of rhesus macaques, the virus gained access to the oral MALT and began to replicate within T cells, primarily (1, 2). The virus then spreads to distal lymphoid organs throughout the body. In the current study, the accessibility of the oral MALT is used to study its potential as a site for vaccination against immunodeficiency viruses.

### Project Description and Results

The use of the tonsillar route of SIV challenge provided an opportunity to study early events at the portal of virus entry in control and vaccinated monkeys. To do so, we challenged two groups of 10 animals with  $2-3 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub> SIV via the tonsil. 10 monkeys were vaccinated 26 wks earlier with  $1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub> SIV $\Delta$ *nef* applied to the tonsil, and 10 were unvaccinated controls. Following challenge with wild type SIV, we studied 4 animals from each group at days 4 and 14/15 and two at days 7/8. The animals were monitored: (A) assays for virus infection: 1. cell-associated virus load from peripheral blood mononuclear cells and lymphoid organs; 2. viral RNA in plasma by quantitative PCR; 3. in situ hybridisation of lymphoid organs for SIV RNA. (B) Immune monitoring: 1. Western blotting for SIV-specific antibodies; 2. neutralising antibodies; 3. virus-specific T cell responses; 4. activation of the complement system; 5. CD4 and CD8 counts; 6. immunohistochemistry for T cells, B cells, follicular dendritic cells, bone marrow-derived dendritic cells (CD1a, Langerin, DC-LAMP, CD83) and proliferating cells. (C) Discrimination between vaccine strain and wild-type virus: 1. immunohistochemistry for *nef* protein in combination with in situ hybridisation for SIV RNA and 2. PCR.

We found that SIV $\Delta$ NU elicited a potent resistance against SIVmac251 challenge at the portal of virus entry and replication of the wild-type virus was also contained efficiently in remote lymphoid organs of vaccinated animals. The vaccine strain replicated at a low level but cells containing the *nef* protein of SIV were rare in vaccinated and challenged macaques. This finding was also confirmed by PCR. Surprisingly, killer cells probably did not account for the observed resistance because we could find no expansion of cytotoxic cells (positive for perforin or granzyme B) at the time that the challenge was being resisted at the portal of virus entry. In contrast, there was close to a 10 fold elevation of  $\gamma\delta$  T cells in the vaccinated animals before and after SIV challenge. Therefore, vaccination, presumably through





**Figure 1:** Early protection against SIV challenge. Wild type SIVmac251 was detected by in situ hybridization (black) and immunolabeling for *nef* protein (gray cytoplasmic staining) in the unvaccinated controls but not in SIV $\Delta$ NU vaccinees.

low level chronic replication of the SIV $\Delta$ *nef*, expands the numbers of  $\gamma\delta$  T cells at the portal of entry. One of the most important immunoarchitectural changes was that the number of mature DCs in the tonsils strikingly expanded in the vaccinated animals but not in the unvaccinated controls, as assessed by staining for the DC-LAMP and the CD83 markers. In naïve challenged controls, and in vaccinated animals prior to challenge, the frequency of mature DCs was similar to normal tonsillar tissue. However, in the vaccinated challenged animals, the frequency of mature DCs increased almost 2 fold at day 4. Then DC numbers began to fall at day 7/8 and were back to baseline at day 14/15. In the naïve controls, there was no change in DC numbers at day 4/7, but these began to fall below normal at a later time point. Therefore one of the distinctive features of the portal of entry of vaccinated challenged animals is an acute expansion of mature DCs, whereas in unvaccinated monkeys, DC numbers actually drop considerably during acute infection (3). In conclusion, SIV $\Delta$ NU vaccination can selectively block early infection at the entry site of an immunodeficiency virus, which we propose depends at least in part upon innate protective functions by dendritic and  $\gamma\delta$  T cells.  $\gamma\delta$  T cells can produce chemokines and cytokines that promote DC maturation (Leslie D.S. et al. *J. Exp. Med.* 2002; 196:1575). Mature DC could shift the host toward adoptive immune responses that impede replication of the highly pathogenic wild-type virus during primary infection.

### Selected Publications

- Stahl-Hennig C et al. (1999). *Science* 285: 1261-1265
- Stahl-Hennig, C et al. (2002). *J. Virol.* 76: 688-696
- Tenner-Racz K et al. (2004). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 3017-3022

### Funding

- European Community Contract QLK2-CT-1999-01215

### Cooperating Partners

- Ralph M. Steinman, Rockefeller University, New York, USA
- Christiane Stahl-Hennig, German Primate Centre, Göttingen (DPZ)
- Klaus Überla, Ruhr-University Bochum
- Manfred Dierich / Heribert Stoiber, Institute of Hygiene and Social Medicine, Innsbruck, Austria
- Ralf Ignatius, Charité - University Medicine Berlin
- Gudmundur Gerogsson, University of Iceland, Reykjavik, Iceland
- Gianni Pozzi, University of Siena, Italy
- Carlo Baroni, University „La Sapienza”, Roma, Italy
- Marco Baggiolini, Mariagrazia Ugucconi, Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Switzerland
- Jonathan Heeney, Biomedical Primate Research Center, Rijswijk, Netherlands

### Investigators

- Paul Racz
- Klara Tenner-Racz

## Report on KCCR Activities

2003 saw the Kumasi Centre for Collaborative Research in its 6th year of operation serving as a platform for collaborative scientific projects. At present, 11 research projects are running in parallel. They mainly address topics on malaria, tuberculosis, filariasis and Buruli ulcer. KCCR has staff strength of 30 and comprises up to 130 temporarily employed hospital and field personnel to support the projects.

The term was marked by the realization of an ambitious building project funded by the Volkswagen Foundation, the Association of Friends of the Bernhard Nocht Institute, and by German federal and state authorities (see also page 176). In addition to the laboratory and administration block, the new buildings include a lecture and conference room, cafeteria, guesthouse, vehicle workshop, and animal house. These facilities will enable scientists from Ghana and abroad to conduct timely biomedical bench research, working alongside each other in fully equipped laboratories, and to make use of an outstanding infrastructure for epidemiological field studies. Since the inauguration on November 13th 2003, KCCR has established functional laboratory units including microbiology, molecular biology, immunology and virology. The Head of the laboratories, Dr. Berberich, played a pivotal role in organizing the laboratory work and in introducing state-of-the-art technology.

KCCR is contributing to the postgraduate programme of Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST), Kumasi, by supporting 12 students in their postgraduate training. Two students defended their theses in the Department of Microbiology at the Medical School and in the Department of Biology, Faculty of Science. Two of three PhD students are currently working at the BNITM in Hamburg and at the University of Bonn, and eight Masters students are integrated in KCCR research programmes. Furthermore, six German doctoral students participated in field and laboratory work at KCCR. A seminar series has been started at KCCR and attracted a number of scientists from KNUST. This is seen as an essential tool in upgrading KCCR and KNUST as scientific institutions and naturally contributes to capacity building for Ghana as a whole.

Substantial work continued in the KCCR laboratories at Agogo (Malaria, Buruli ulcer), Dunkwa (Onchocerciasis, Buruli ulcer) and Essiama (Elephantiasis). KCCR also works in close collaboration with the Department of Child Health at Komfo Anokye Teaching Hospital, where it participates in the running of a laboratory used for the investigation of severe malaria. The collaboration with the Health Research Unit of Accra, initiated through the project on genetic susceptibility to tuberculosis included support for a laboratory at the Korle-Bu

Teaching Hospital, and this has opened avenues for future fruitful collaborations.

We are most grateful to the School of Medical Sciences (SMS), which has hosted KCCR laboratories and offices for six years. Through this close proximity, KCCR became firmly established as part of the university from its early stages. The close relations with SMS continued and were fruitful, resulting in many of the still on-going collaborative projects.

The scope of KCCR activities broadened through acquisition of new projects to cover genetics, clinics, diagnostics, therapeutics and ecology of tropical diseases. Various research groups at present are conducting research at KCCR covering:

- the genetic background of susceptibility and resistance to malaria and tuberculosis
- preventive intermittent treatment of malaria,
- chemotherapy and prophylaxis of filariasis,
- vaccine candidates in onchocerciasis,
- transmission of malaria and filariasis,
- diagnostics and environmental studies of Buruli ulcer
- HIV seroprevalence among health workers.
- health impact of Aflatoxin ingestion

Funding for the current KCCR-based research projects is obtained from the European Commission, the German national genome research network (NGFN), the German Malaria Initiative and Volkswagen foundation.

Thomas F. Kruppa, Director KCCR

Selected KCCR projects are summarized on pp. 70, 80 and 92 of this report.



The KCCR Team and the main laboratory building on the new campus

### Collaborating Institutions

- Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST), Kumasi, Ghana
- Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH), Kumasi, Ghana
- Health Research Unit (HRU), Ministry of Health, Accra, Ghana
- International Water Management Institute (IWMI), Kumasi, Ghana
- Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana
- Dunkwa Government Hospital, Ghana
- Agogo Presbyterian Hospital, Agogo, Ghana
- Eikwe Roman Catholic Hospital, Ghana
- St. Georges Hospital Medical School, London
- University of Alabama at Birmingham (UAB), USA

### Investigators and Collaborating Partners

- Prof. T. Agbenyega, Dean, SMS
- Prof. R. T. Awuah, KNUST
- Dr. E.N.L. Browne, KNUST
- Dr. O. Darko, KNUST
- Dr. W. O. Ellis, KNUST
- Dr. W.K. Owiredu, KNUST
- Dr. G. K. Amedofu, KNUST
- Dr. P. Drechsel, IWMI
- Dr. J. O. Gyapong, HRU
- Mrs. C. Acheampong, HRU
- Dr. N. A. Chinbuah, HRU
- Dr. I. Osei, HRU
- Dr. U. Irle, Agogo Hospital/Bremen
- Dr. M. Evans, St. Georges Hospital, UK
- Prof. P. E. Jolly, UAB
- Mrs. C. A. Adu, KCCR
- Dr. K. O. Kwakye
- Prof. Dr. R. Horstmann, BNITM
- Prof. Dr. D. W. Büttner, BNITM
- Dr. M. Büttner, Hamburg
- PD Dr. Norbert Brattig, BNITM
- Dr. G. Bretzel, BNITM
- Prof. Dr. R. Garms, BNITM
- Prof. Dr. A. Hoerauf, BNITM
- Prof. Dr. C. G. Meyer, BNITM
- Dr. S. Aboagye
- Dr. E. Owusu-Dabo
- Dr. A. Enimil
- Dr. Obeng Baah, KATH
- Dr. E. A. Adjei
- Dr. A. O. Y. Akoto, KATH
- Dr. D. Ansong, KATH
- Dr. S. Antwi, KATH
- Dr. C. Donkor, KATH
- Dr. J. Sylverken, KATH
- Dr. A. Owusu Ofori
- Dr. B. Nguah
- Dr. D. Sambian
- Ms. E. Asumeng, KATH
- Ms. B. Marbel, HRU
- Ms. G. Asamoah
- Ms. E. Addo
- Ms. V. Owusu, KCCR
- Dr. S. Mand, BNITM
- Dr. E. Opoku
- Dr. E. Yeetey
- Dr. Ul. Kriebel, KCCR
- Dr. I. Langefeld, BNITM
- Dr. R. Kobbe, BNITM
- Dr. W Thompson, Agogo Hospital
- Dr. Klutse, Dunkwa Hospital
- PD Dr. J. May, BNITM
- Dr. C. Timman, BNITM
- Ms. E. Klinkenberg; IWMI

## Bericht über die Aktivitäten des KCCR

Das Jahr 2003 war das sechste Jahr seit Gründung des Forschungszentrums Kumasi als Plattform der Zusammenarbeit an wissenschaftlichen Projekten. Derzeit laufen zu gleicher Zeit 11 Forschungsvorhaben, die sich hauptsächlich mit Malaria, Tuberkulose, Filariasis und Buruli ulcer befassen. Das KCCR-Personal umfasst 30 Personen und zur Unterstützung der Projekte bis zu 130 befristet angestellte Mitarbeiter in Klinik und für die Feldarbeit.

Das Jahr war bestimmt durch die Verwirklichung eines ehrgeizigen Bauvorhabens mit Hilfe von Fördermitteln seitens der Volkswagen-Stiftung, der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V. und von staatlicher Seite (siehe auch S. 179). Zusätzlich zum Labor und dem Verwaltungsbereich enthalten die neuen Gebäude einen Hörsaal und einen Konferenzraum, Cafeteria, Gästehaus, Autowerkstatt und ein Tierhaus. Diese Einrichtungen werden es Wissenschaftlern aus Ghana und dem Ausland ermöglichen, miteinander in bestens ausgestatteten Laboratorien zeitgemäße biomedizinische Forschung zu betreiben und dabei eine hervorragende Infrastruktur für epidemiologische Feldstudien zu nutzen. Seit der Einweihungsfeier vom 13. November 2003 hat das KCCR funktionsbereite Laboreinheiten einschließlich Mikrobiologie, Molekularbiologie, Immunologie und Virologie eingerichtet. Der Leiter der Labors, Dr. Berberich, spielte zweifellos die entscheidende Rolle bei der Organisation der Laborarbeit und bei Einführung der neuesten Technologie.

Das KCCR leistet einen Beitrag zum Postgraduierten-Programm der Kwame Nkrumah Universität für Wissenschaft und Technologie (KNUST) in Kumasi durch Unterstützung von 12 Studenten bei ihrer Weiterbildung. Zwei Studenten wurden aufgrund ihrer Doktorarbeiten in der Abteilung für Mikrobiologie an der Medizinischen Hochschule und in der Abteilung für Biologie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät promoviert. Zwei von drei PhD-Studenten arbeiten aktuell am Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg und an der Universität Bonn, und acht Masters-Studenten sind in die KCCR-Forschungsprojekte integriert. Weitere sechs deutsche Doktoranden waren an Feldarbeiten und Laboraufgaben des KCCR beteiligt. Eine Seminarreihe wurde am KCCR gestartet, die eine Anzahl Wissenschaftler des KNUST anzog. Dies wird als wesentlich für eine höhere Einstufung des KCCR und der KNUST als wissenschaftlichen Institutionen gewertet und trägt natürlich zu einer Leistungssteigerung des Landes Ghana insgesamt bei.

Grundlegende Arbeiten wurden in den Laboratorien des KCCR in Agogo fortgesetzt (Malaria, Buruli ulcer), in Dunkwa (Onchocerciasis, Buruli ulcer) und in

Essiama (Elephantiasis). Das KCCR arbeitet gleichfalls eng zusammen mit der Abteilung für Gesundheit von Kindern im Komfo Anokye Lehrhospital, wo es ein Labor unterhält, das mit der Untersuchung schwerer Malaria befasst ist. Die Zusammenarbeit mit der Forschungsstation für Gesundheit in Accra, begründet durch das Projekt über genetisch bedingte Anfälligkeit für Tuberkulose mit Unterstützung eines Labors an der Korle-Bu Lehrklinik, hat für die Zukunft offene Wege für eine fruchtbare weitere Zusammenarbeit bereitet.

Wir danken der Medizinischen Hochschule (School of Medical Sciences, SMS) dafür, dass sie die KCCR-Laboratorien und Büros sechs Jahre lang beherbergt hat. Durch diese große Nähe ist das KCCR von den ersten Anfängen an ein fest integrierter Teil der Universität gewesen. Die enge Verbindung zu SMS setzte sich fort und trug Früchte, wie man an diversen noch in Zusammenarbeit stehenden Projekten sieht.

Der Umfang an KCCR-Tätigkeiten nahm durch Aufnahme zweier Projekte betreffend die Genetik, Klinik, Diagnostik, Therapie und Ökologie von Tropenkrankheiten zu. Mehrere Gruppen betreiben zur Zeit am KCCR Forschung, und zwar in folgenden Bereichen:

- genetischer Hintergrund von Anfälligkeit und Immunität gegenüber Malaria und Tuberkulose
- periodische Vorsorgebehandlung von Malaria
- Chemotherapie und Prophylaxe von Filariasis
- Impfungen gegen Onchocerciasis
- Übertragung von Malaria und Filariasis
- Diagnostik und Feldstudien von Buruli ulcer
- HIV-Serumprävalenz bei medizinischem Personal
- Gesundheitliche Belastung durch Aufnahme von Aflatoxin

Förderung für die gegenwärtig laufenden KCCR-Forschungsprojekte erfolgt seitens der Europäischen Kommission, des Deutschen Nationalen Humangenomprojektes (NGFN), der Deutschen Malaria-Initiative und der Volkswagenstiftung.

Thomas F. Kruppa, Direktor KCCR

[Ausgewählte Projekte sind auf den Seiten 70, 80 und 92 dieses Berichts dargestellt.](#)

### Kooperierende Institutionen

- Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST), Kumasi, Ghana
- Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH), Kumasi, Ghana
- Health Research Unit (HRU), Ministry of Health, Accra, Ghana
- International Water Management Institute (IWMI), Kumasi, Ghana
- Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana
- Dunkwa Government Hospital, Ghana
- Agogo Presbyterian Hospital, Agogo, Ghana
- Eikwe Roman Catholic Hospital, Ghana
- St. Georges Hospital Medical School, London
- University of Alabama at Birmingham (UAB), USA



Molekularbiologisches Labor auf dem neuen KCCR-Campus

### Projektleiter und Kooperationspartner

- Prof. T. Agbenyega, Dean, SMS
- Prof. R. T. Awuah, KNUST
- Dr. E.N.L. Browne, KNUST
- Dr. O. Darko, KNUST
- Dr. W. O. Ellis, KNUST
- Dr. W.K. Owiredu, KNUST
- Dr. G. K. Amedofu, KNUST
- Dr. P. Drechsel, IWMI
- Dr. J. O. Gyapong, HRU
- Mrs. C. Acheampong, HRU
- Dr. N. A. Chinbuah, HRU
- Dr. I. Osei, HRU
- Dr. U. Irle, Agogo Hospital/Bremen
- Dr. M. Evans, St. Georges Hospital, UK
- Prof. P. E. Jolly, UAB
- Mrs. C. A. Adu, KCCR
- Dr. K. O. Kwakye
- Prof. Dr. R. Horstmann, BNITM
- Prof. Dr. D. W. Büttner, BNITM
- Dr. M. Büttner, Hamburg
- PD Dr. Norbert Brattig, BNITM
- Dr. G. Bretzel, BNITM
- Prof. Dr. R. Garms, BNITM
- Prof. Dr. A. Hoerauf, BNITM
- Prof. Dr. C. G. Meyer, BNITM
- Dr. S. Aboagye
- Dr. E. Owusu-Dabo
- Dr. A. Enimil
- Dr. Obeng Baah, KATH
- Dr. E. A. Adjei
- Dr. A. O. Y. Akoto, KATH
- Dr. D. Ansong, KATH
- Dr. S. Antwi, KATH
- Dr. C. Donkor, KATH
- Dr. J. Sylverken, KATH
- Dr. A. Owusu Ofori
- Dr. B. Nguah
- Dr. D. Sambian
- Ms. E. Asumeng, KATH
- Ms. B. Marbel, HRU
- Ms. G. Asamoah
- Ms. E. Addo
- Ms. V. Owusu, KCCR
- Dr. S. Mand, BNITM
- Dr. E. Opoku
- Dr. E. Yeetey
- Dr. Ul. Kriebel, KCCR
- Dr. I. Langefeld, BNITM
- Dr. R. Kobbe, BNITM
- Dr. W. Thompson, Agogo Hospital
- Dr. Klutse, Dunkwa Hospital
- PD Dr. J. May, BNITM
- Dr. C. Timman, BNITM
- Ms. E. Klinkenberg; IWMI



## Does irrigated urban agriculture influence the transmission of malaria in the city of Kumasi, Ghana?

### Zusammenfassung

Urbane Landwirtschaft gewinnt in Großstädten Afrikas eine zunehmend größere Bedeutung für die Versorgung der Bevölkerung mit frischem Gemüse und ist außerdem eine wichtige Erwerbsgrundlage. Für die Millionenstadt Kumasi in Ghana wurde geschätzt, dass etwa 90% des Bedarfs an Salat, Kohl und Zwiebeln im Stadtgebiet selbst produziert werden. Da eine wirtschaftliche und ganzjährige Produktion nur möglich ist, wenn die Anbauflächen bewässert werden (Abb. 1), besteht die Gefahr, dass *Anopheles*-Brutplätze entstehen und sich das Malariaisiko im Stadtgebiet erhöht. Dies wurde durch Vergleichsuntersuchungen bestätigt, die zeigten, dass Mückendichten und Malariaübertragung in städtischen Gebieten mit Landwirtschaft deutlich höher sind als in Gebieten ohne Landwirtschaft. Ein ähnliches Bild ergab sich, wenn die Bevölkerung in den Untersuchungsgebieten über die Häufigkeit von Malariaanfällen und Anzahl von Krankheitstagen befragt wurde. Beide Werte waren in urbanen Gebieten mit Landwirtschaft deutlich erhöht.

### Introduction

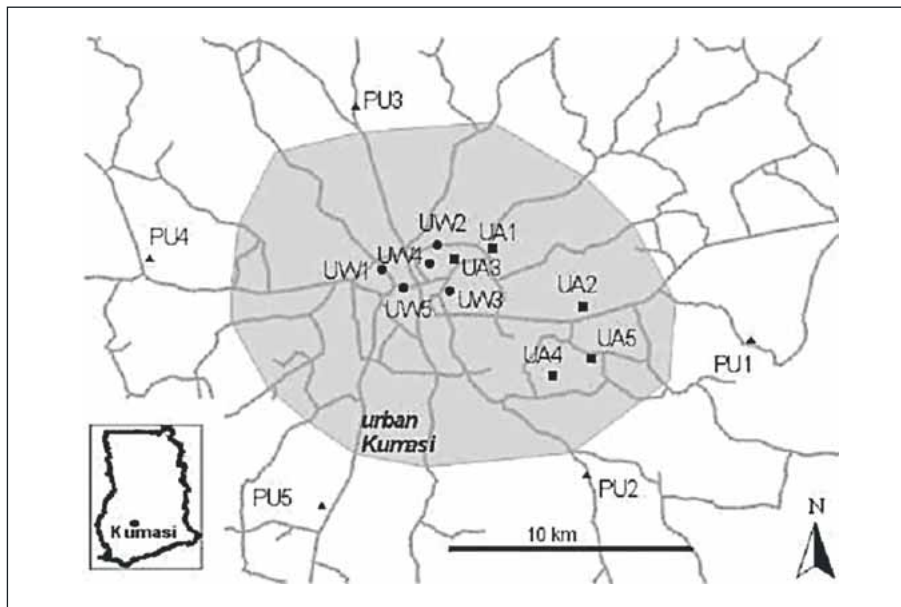
In fast growing cities in countries of Sub Saharan Africa urban agriculture increases food supply and at the same time contributes to improved nutrition, employment and poverty alleviation. For the city of Kumasi, Ghana, it is estimated that 90% of all lettuce, cabbage and spring onions consumed in Kumasi are produced in the city itself with the rest coming from peri-urban and rural areas. In order to sustain the production of vegetables around the year, these urban farms are irrigated, making use of any water source available (Fig. 1). Many urban vegetable farmers occupy lowlands or inland valleys and dig shallow wells or construct conduits to divert water from small streams onto their farms to provide the needed water. To verify the possible impact of irrigated urban agriculture on malaria transmission in cities, we studied entomological parameters, self-reported malaria episodes, and household-level data in the city of Kumasi, Ghana.



**Figure 1:** Irrigated vegetable farm in Kumasi. A dugout well connects to a bed and furrow system providing breeding sites for the malaria vector *Anopheles gambiae* s.s.

### Project Description and Results

A comparison was made of the occurrence of *Anopheles* breeding sites, numbers of mosquitoes caught during night catches and infection rates of *Anopheles* with Plasmodium in inner-city locations without irrigated agriculture, inner-city locations with irrigated urban vegetable production, and peri-urban locations with rain-fed agriculture (Fig. 2). In the rainy as well as in dry season larvae of *Anopheles* spp. were found in the irrigation systems of the urban farms. During night catches in 2002 about 17000 mosquitoes were caught of which 2295 (13.5%) were anophelines. As expected, significantly more mosquitoes, anophelines as well as culicines, were caught in the rainy season than in the dry season in all areas. *Anopheles* densities were significantly higher in peri-urban and urban agricultural locations compared to non-agricultural urban locations. Polymerase chain reaction (PCR) analysis of *Anopheles gambiae* sensu lato revealed that all specimens processed were *Anopheles gambiae* sensu stricto. The results of the entomological studies were in agreement with the outcome of household interviews. Significantly more episodes of malaria and subsequent days lost due to illness were reported in peri-urban and urban agricultural locations than in non-agricultural urban locations. The increased malaria risk in urban agricultural areas would have to be weighed against the benefits that inner-city vegetable production brings to the households and the local economy. The better economic situation created through urban agriculture results in better access to medical care and a better protection against mosquito bites.



**Figure 2:** Study sites in and around Kumasi and location of Kumasi in Ghana (inset). UA = urban with agriculture, UW = urban without agriculture, PU = peri-urban .

### Selected Publications

- Afrane YA, Klinkenberg E, Drechsel P, Owusu-Daaku K, Garms R, Kruppa TF (2004). Does irrigated urban agriculture influence the transmission of malaria in the city of Kumasi, Ghana? *Acta Tropica* 89: 125-134

### Funding

- International Water Management Institute (IWMI)
- Food and Agriculture Organization (FAO), Accra
- Senior Experten Service, Bonn

### Collaborating Partners

- Pay Drechsel, Eveline Klinkenberg, International Water Management Institute (IWMI), Accra, Ghana

### Investigators

- Thomas Kruppa
- Yaw Asare Afrane
- Kofi Owusu-Daaku
- Rolf Garms



---

# Clinical Department

**Klinische Abteilung**

## Clinical Department

### Department Head's Summary

#### Introduction

The Clinical Department of the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine consists of the patient-admitting wards, an Outpatient Department for tropical diseases, a Department for Travel Advice and Vaccinations, and a Department for Clinical Research. Main emphasis is on patient care, counselling of hospital doctors and general practitioners all over Germany in cases of complicated differential diagnoses and therapeutic problems, pre-travel advice and immunizations, training and continued medical education of students, specialised medical staff and doctors as well as in clinical research. The Clinic is financed by income from medical services.

#### Patient Care on the Wards

The Clinical Department is a national reference centre for infectious diseases with main emphasis on tropical medicine. The Department is included in the hospital requirement plan of the Free and Hanseatic City of Hamburg. There are presently 62 in-patient beds. Besides the treatment of internal diseases in general, expert competence is available in diagnostics and treatment of imported tropical and other infectious diseases (including HIV and AIDS).

The Clinical Department is specialised in differential diagnosis of infectious diseases (e.g. malaria, meningitis, viral haemorrhagic fevers), furthermore HIV-associated diseases, mycobacterial infections, and immunologic diseases like immunodeficiency syndromes and autoimmune diseases and specific genetic diseases such as sickle cell anemia and familial mediterranean fever (FMF). The Department is equipped with modern endoscopic technology (gastroscopy, colonoscopy), X-ray unit, and sonography (echocardiography, Doppler ultrasonography, abdominal ultrasonography). The staff of the Clinic also includes two psychologists and two physiotherapists.

Furthermore, the Clinical Department is specialised in the treatment of patients with highly contagious diseases – about 50 patients suspected of SARS were admitted in 2003. For this type of patient, two isolation units are kept at disposal: in the future, low pressure units are planned to guarantee intensive care for highly contagious patients, e.g. with Lassa or Ebola fever. In spring 2003, on the occasion of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of Congo, the Clinical Department provided a doctor for field assistance during a WHO operation.

Furthermore, the Clinical Department has regular contact with those general practitioners in Hamburg

and surroundings, who are specialised in tropical medicine.

Since 2003, the Clinical Department has started taking up the installation of the case-related flat rate system (DRG System), a medical controller has been employed and a new hospital information system is being installed.

#### Outpatient Department for Tropical Medicine

The Outpatient Department of the Clinical Department is authorized to examine patients in view of specific diseases – mainly infectious diseases imported from tropical and subtropical countries – these patients being referred to us by general practitioners authorized by the Health Insurances. Thus, checks are carried out before and after stays in tropical areas, furthermore we examine cases of unclear fever and of unclear diarrhea as well as cases of suspected parasitic diseases. Skin irritations are frequent indications for differential diagnoses.

Further services of the Outpatient Department are expatriate precaution checks for missions in tropical countries (acc. G 35), consultations after HIV exposition, consultations and vaccinations with regards to rabies as well as consultations following injuries caused by poisonous animals. There is long term patient care in cases of familial mediterranean fever (FMF), and echinococcosis as well as borrelioses and chronic hepatitis B or C.

As been the case for many years already, there continues to be thousands of phone consultations per year to give advice to general practitioners and hospitals in difficult cases of diagnosis and treatment, especially when patients with complicated malaria are treated in intensive care units. In the scope of epidemic disease control our Clinical Department is a reference centre for cases of suspected highly contagious diseases.

#### Vaccinations and Travel Advice

The Vaccination Centre and the Centre for Travel Advice are main components of the Clinical Department. In 2002 and 2003, about 8000 vaccinations of travellers were given per year. The service was improved by extending the office hours, to date two additional opening nights per week are offered to working persons. When evaluating a questionnaire which had been distributed among visitors to our vaccination centre, it was found out that 96% of the travellers were satisfied with the services of our vaccination centre.

The Centre for Travel Advice (RMZ – “Reisemedizinisches Zentrum”) has been continuing its work successfully. Clients can request information in clearly-writ-



ten brochures containing country-by-country advice or use our telephone travel advice line which is run in cooperation with a call center. Additionally the Centre for Travel Advice elaborated and sold specialised up-to-date travel advice software for general practitioners and company doctors.

### Continued Education and Teaching

The Clinical Department of the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine maintains intensive activities in the scope of continued education and lectures, e. g. for medical trainees and preregistration house officers. There are furthermore lectures held for general practitioners and hospital doctors – especially the so-called “Day of Travel Health” (Tag der Reisemedizin) offered in the beginning of each year, with more than 300 participants.

The Head of the Clinical Department is authorized to train doctors for three years in internal medicine and for one year in tropical medicine.

Staff members of the Clinical Department are involved – often in responsible positions – in Committees of the German Society for Tropical Medicine and International Health (Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit – DTG) for the development of guidelines and travel advice regulations.

The DTG worked out a curriculum regarding a “Travel Medicine Certificate” to provide general practitioners with basic knowledge in travel medicine – the Clinical Department was also involved in the elaboration of this curriculum.

### Clinical Research

The present clinical research is scheduled to supplement the pure biomedical research taking place in the laboratories of the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine. Thus, the Clinical Department mainly carries out diagnostic studies aiming at the elaboration of so-called Standard Operating Procedures for various syndromes, improvement of already existing diagnostic procedures and the development of new diagnostic procedures. These investigations are carried out in close cooperation with the Institute’s Section for Medical Microbiology. There are, e. g., investigations as to the value of various diagnostic methods in case of giardiasis.

There are running clinical therapy trials aiming at the improvement of therapy concerning patients with infectious and tropical diseases, as e. g. an application study of the malaria drug Artemether-Lumefantrine.

On the other hand, clinical research mainly concentrates on studies regarding the pathophysiology of

malaria; there are at present investigations studying heart problems in patients with falciparum malaria. The aim of this investigation is to trace how far a possible cardiac failure occurring in falciparum malaria patients aggravates pulmonary oedema resulting from capillary leak syndrome. Such studies have strong effects as regards to the fluid balance and transfusion management for patients with complicated falciparum malaria.

In this context, the Clinical Department of the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, organized a malaria workshop from July 2nd to 4th 2003 inviting experts from all over Germany.

A further topic of interest in the past year were investigations in relation with HIV-infection and chronic hepatitis.

Gerd Burchard

## Klinische Abteilung

### Bericht des Abteilungsleiters

#### Einleitung

Die Klinische Abteilung des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin umfasst die bettenführenden Stationen, die tropenmedizinische Ambulanz, die reisemedizinische Beratung und Reiseimpfung sowie die klinische Forschung. Die Aufgaben der Klinischen Abteilung liegen in der Patientenversorgung, in der bundesweiten Beratung von Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten bei schwierigen Differenzialdiagnosen und therapeutischen Fragestellungen, in der reisemedizinischen Beratung und den Reiseimpfungen, in der Aus-, Fort- und Weiterbildung von Studenten, medizinischem Fachpersonal und Ärzten sowie in der klinischen Forschung. Die Klinik finanziert sich aus Einnahmen der stationären und ambulanten Krankenversorgung.

#### Stationäre Patientenversorgung

Die Klinische Abteilung des BNI ist ein überregionales Zentrum für Infektiologie (Schwerpunkt Tropenmedizin). Die Abteilung ist weiterhin in den Krankenhausbedarfsplan der Freien und Hansestadt Hamburg aufgenommen und hat zur Zeit 62 Betten. Neben der Behandlung Innerer Erkrankungen im Allgemeinen besteht eine besondere Kompetenz in der Diagnostik und Behandlung von importierten Tropen- und anderen Infektionskrankheiten (einschl. HIV/AIDS). Die Abteilung ist spezialisiert auf die differenzialdiagnostische Abklärung von Infektionskrankheiten (z. B. V. a. Malaria, Meningitis, virale hämorrhagische Fieber), weiterhin auf die HIV-assoziierten Erkrankungen, auf mykobakterielle Erkrankungen, daneben aber auch auf immunologische Erkrankungen, wie z. B. Immundefektsyndrome und Autoimmunkrankheiten und auf bestimmte genetisch bedingte Erkrankungen, wie z. B. Sichelzellanämie und Familiäres Mittelmeerfieber. Die Abteilung ist ausgerüstet mit einer modernen endoskopischen Einrichtung (Gastroskopien, Koloskopien), mit einer Röntgeneinrichtung und mit Sonographiegeräten (Echokardiographie, Doppleruntersuchungen, abdominaler Ultraschall). Der Abteilung gehören zwei PsychologInnen und zwei Krankengymnastinnen an.

Die Klinik ist insbesondere auf die Behandlung von hochkontagiösen Patienten spezialisiert. Im Jahre 2003 wurden z. B. etwa 50 Patienten mit SARS-Verdacht klinisch betreut. Für die Versorgung von hochkontagiösen Patienten stehen zwei Isolierbettsysteme zur Verfügung, geplant ist die Einrichtung von Unterdruckzimmern, um auch eine intensivmedizinische Versorgung derartiger

Patienten – z. B. mit Lassafieber oder Ebolafieber – zu ermöglichen.

Im Frühjahr des Jahres 2003 war die Klinische Abteilung mit einem Arzt bei der Kontrolle eines Ebola-ausbruchs in der Demokratischen Republik Kongo im Rahmen einer WHO-Aktion beteiligt.

Die Klinik hat sich im letzten Jahr intensiv auf die Einführung des Fallpauschalensystems (DRG-System) vorbereitet, es wurde ein Medizinkontroller eingestellt und ein Krankenhausinformationssystem eingerichtet.

Die Klinische Abteilung bemüht sich um eine enge Kooperation mit niedergelassenen Kollegen, so bestehen regelmäßige Treffen mit den niedergelassenen Tropenmedizinern in Hamburg, ebenfalls mit den niedergelassenen Kollegen in der Umgebung.

#### Tropenmedizinische Ambulanz

Die Ambulanz ist ermächtigt zur Untersuchung von Patienten zum Nachweis von speziellen Krankheiten – in der Regel von solchen aus tropischen und subtropischen Ländern – auf Überweisung durch Vertragsärzte. Es werden also vorwiegend Gesundheits-Checks vor und nach Tropenaufenthalt durchgeführt, darüber hinaus Abklärungen bei unklarem Fieber, unklaren Durchfällen sowie bei V. a. parasitäre Erkrankungen, auch unklare Hautveränderungen nach Tropenaufenthalt sind eine häufige Differenzialdiagnose. Weitere Serviceleistungen der Ambulanz sind Tropentauglichkeitsuntersuchungen, Beratungen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe, arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen vor Einsatz in tropischen Ländern (nach G35), Tollwutberatungen und -impfungen, Beratungen und Behandlungen bei Gifttierverletzungen. Speziell werden auch Patienten über längere Zeit betreut mit Familiärem Mittelmeerfieber, mit Echinokokkose sowie auch mit Borrelien-Infektionen. Darüberhinaus werden auch Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Hepatitis C betreut.

Unverändert werden mehrere Tausend Telefonate pro Jahr durchgeführt, um niedergelassene Ärzte und Krankenhäuser in schwierigen Fällen zu beraten. Dies trifft insbesondere weiterhin auch für die Beratung bei der Behandlung schwerer Malariafälle auf Intensivstationen zu. Im Rahmen des Seuchenschutzes ist die Klinik Ansprechpartner bei V. a. Einschleppung hochkontagiöser Erkrankungen.

#### Impfungen und Reisemedizinische Beratung

Impfsprechstunde und das Angebot einer Reisemedizinischen Beratung stellen weiterhin Schwerpunkte in

der Arbeit der Klinischen Abteilung dar. So wurden in den Jahren 2002 und 2003 jeweils etwa 8000 reisemedizinische Impfungen durchgeführt. Das Serviceangebot wurde verbessert durch Ausweitung der Impfzeiten, so wurden z.B. für Berufstätige an zwei Abenden in der Woche Sprechstunden eingerichtet. Bei einer Fragebogenaktion wurde festgestellt, dass 96% der Reisenden mit dem Besuch in der Impfabulanz zufrieden waren.

Das Reisemedizinische Zentrum (RMZ) wurde erfolgreich weitergeführt, Schwerpunkte der Arbeit hier sind die kostenpflichtigen schriftlichen Antworten auf Anfragen zur Reisevorbereitung und die Beantwortung telefonischer Anfragen in Kooperation mit einem Call-Center. Darüber hinaus wurde eine Beratungssoftware für niedergelassene Ärzte und Betriebsärzte etabliert und vermarktet.

### Fortbildung und Lehre

In der Fortbildung und Lehre hat die Klinische Abteilung umfangreiche Aktivitäten, es werden in der Klinik Praktikanten, Famuli, Studenten im Praktischen Jahr sowie AiP ausgebildet. Darüberhinaus finden regelmäßig Veranstaltungen für niedergelassene und Krankenhausärzte statt, zu nennen ist hier insbesondere der jeweils Anfang des Jahres stattfindende Tag der Reisemedizin mit über 300 Teilnehmern. Mit den niedergelassenen Tropenmedizinern und den niedergelassenen Hausärzten im Einzugsbereich werden regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen durchgeführt. Für Studenten des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg wird eine Vorlesung angeboten. Der Leiter der Klinik verfügt über die Weiterbildungsermächtigung für Innere Medizin für drei Jahre und für Tropenmedizin für ein Jahr.

Mitarbeiter der Klinischen Abteilung sind in Ausschüssen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) zur Entwicklung von Leitlinien und für reisemedizinische Beratungen z. T. federführend beteiligt. Die DTG hat für ein Zertifikat „Reisemedizin“ ein Curriculum erarbeitet, um niedergelassenen Ärzten reisemedizinische Grundkenntnisse zu vermitteln, an der Erstellung des Kurs-Curriculums war die Klinische Abteilung beteiligt.

### Klinische Forschung

Die klinische Forschung in der Abteilung soll die biomedizinische Grundlagenforschung im Institut ergänzen. In der Klinischen Abteilung werden deshalb Diagnostikstudien durchgeführt, Ziel ist die Erarbeitung sog. Standard Operating Procedures für verschiedene Krankheitssyndrome sowie die Verbesserung bestehender bzw. die Entwicklung neuer Diagnostikverfahren. Diese Untersuchungen werden in enger Zusammenarbeit mit der Sektion für Medizinische Mikrobiologie durchgeführt. So erfolgen z. B. Untersuchungen zur Wertigkeit verschiedener Diagnostikverfahren bei der Giardiasis.

Im Interesse der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Infektions- und Tropenkrankheiten werden auch klinische Therapiestudien durchgeführt, so läuft zur Zeit eine Anwendungsstudie mit dem Malariamedikament Artemether-Lumefantrin.

Daneben konzentriert sich die klinische Forschung im wesentlichen auf Untersuchungen zur Pathophysiologie der Malaria, zur Zeit werden hier insbesondere Untersuchungen zur Herzbeteiligung bei der Malaria tropica durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen ist es festzustellen, inwieweit eine eventuelle Herzinsuffizienz die bei der Malaria tropica auftretenden und durch einen Kapillarschaden bedingten Lungenödeme verschlimmern kann. Diese Untersuchungen haben Auswirkungen auf das Flüssigkeitsmanagement und auf das Transfusionsmanagement bei Patienten mit schwerer Malaria tropica.

Vom 2. bis zum 4. Juli 2003 wurde diesbezüglich ein Malaria-Workshop mit Experten aus ganz Deutschland von der Klinischen Abteilung des Bernhard-Nocht-Instituts organisiert.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschungen im vergangenen Jahr waren Untersuchungen zur HIV-Infektion und zur chronischen Hepatitis.

Gerd Burchard

## Staff Clinical Department

### Head and Physician-in-Chief

Prof. Dr. Manfred Dietrich (until 11/2002)

Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard\* (since 12/2002)\*

### Scientific Staff

Dr. Stephan Erhardt\*

Dr. Christoph Manegold\*

Dr. Inge Waase

Dr. Dominic Wichmann\*

### Technical Staff

Manuela Lemke

Doreen Müller\*

Anja Rademacher\*

Claudia Sander-Jülch\*

### Doctoral /Graduate Students

Anani Apedjinou\*

Robin Kobbe

Angelika Maaß\*

Simone Trabert\*

## Routine Staff Inpatient and Outpatient Department

### Outpatient Department

Kristine Graff, nurse\*

Christiane Haßforth, nurse\*

Kornelia Kokrhac, nurse\*

Sabine Nocker, nurse\*

### Physicians

Dr. Marion Bender

Dr. Jörg Blessmann\*

Dr. Stephan Erhardt\*

Dr. Peter Gerlatzek

Dr. Matthias Grade

Bernhard Karsch

Almut Köster

Dr. Ute Lippert\*

Dr. Ying-Ru Lo

Dr. Christian Manegold\*

Dr. Manuela Ritz

Dr. Stefan Schmiedel\*

Dr. Petra Strölin\*

Dr. Hinrich Sudeck\*

Dr. Inge Waase

Dr. Sabine Walter

Dr. Dominic Wichmann\*

### Visiting Physicians

Dr. Achim Hönninger

### Postgraduate Training

Griet de Haan

Dr. Renate Haberl\*

Robin Kobbe

Dr. Christina Kreuzberg\*

Christiane Scheffer

Niels Schübel

### Psychologists

Gisela Legler\*

Michael Vogel\*

### Social Worker

Anja Brandt\*

### Medical Controller

Thomas Matz\*

## Support Staff

Susanne Blinn, *Director of Nursing*\*  
 Dagmar Akoussan, nurse  
 Laura Behre, nurse\*  
 Reglindis Berger, nurse  
 Manfred Böhmer, male nurse  
 Sabine Bößler, nurse  
 Christiane Buthmann, nurse\*  
 Gabriele D`Alton-Rauch, nurse\*  
 Lukas Dohmann, Zivi  
 Mascha Edingloh, nurse\*  
 Ulrike Fehrenbach, *Assistant to the Director of Nursing*\*  
 Uta Fischer, nurse  
 Christiane Fritz, nurse  
 Petra Gaevert, nurse  
 Kristin Graff, nurse\*  
 Kristin Hansen, nurse\*  
 Christiane Haßforth, nurse\*  
 Susanne Henatsch, nurse\*  
 Katrin Kasper, nurse\*  
 Rebecca Kern, nurse\*  
 Waltraud Klein, nurse\*  
 Martine Kley-Ide, nurse\*  
 Petra Kluth, nurse\*  
 Conny Kokrhac, nurse\*  
 Christine Köster, nurse\*  
 Irene Kurz, nurse  
 Sonja Lee, nurse\*  
 Christine Mann, nurse\*  
 Bettina Martensmeier, nurse\*  
 Sybille Meyer, nurse\*  
 Sabine Nocker, nurse\*  
 Dorothea Perlick, nurse\*  
 Reinhardt Perlick, male nurse\*  
 Isabella Pickert, nurse\*  
 Paul Rotter, male nurse  
 Kerstin Sachse, nurse\*  
 Martin Sattler, male nurse  
 Katja Schakow, nurse\*  
 Karin Schmidt, nurse\*  
 Vicki Schweigler, nurse  
 Hans-Peter Schwer, nurse\*  
 Peter Schubert, male nurse\*  
 Katharina Schuldt, nurse  
 Karsten Silberberg, male nurse  
 Svenja Stilger, nurse  
 Ulrike Stöhr, assistant nurse  
 Katja Sußmann, nurse\*

Nils Temme  
 Beate Walter, nurse\*  
 Kerstin Weih, nurse  
 Martina Wendt-Seibel, nurse  
 Jürgen Wernicke, male nurse\*  
 Petra Wichmann, nurse\*  
 Jana Wilkerling, nurse\*  
 Timm Wöltjen, nurse  
 Dagmar Zedler, nurse  
**Endoscopy / Physiotherapy / Cardiology**  
 Henriette Conrath-Schaude\*  
 Manfred Eggert  
 Uta Fischer  
 Kathrin Hankel\*  
 Bettina Martensmeier\*  
 Karsten Silberberg\*  
**X-Ray**  
 Liane Pape-Sylvester\*  
 Dorothea Wallat\*  
**Secretariat and Documentation**  
 Monika Jaworski\*  
 Irene Michael\*  
 Barbara Schoenewald\*  
 Heidi Stäcker\*  
 Monika Wiegandt\*

## Travel Medicine Centre

Dr. Helmut Jäger, Head\*  
 Dr. Christine Czaja-Harder\*  
 Susanna Fleck\*  
 Carlos Medina\*  
 Barbara Meyer-Ohlendorf\*  
 Christian Pachowiak\*  
 Yahya Wardak



## Cardiac impairment in falciparum malaria

### Zusammenfassung

Eine Herzbeteiligung bei *Malaria tropica* wurde bisher als äusserst selten beschrieben. Eine Fall-Kontroll-Studie bei Europäern mit komplizierter und unkomplizierter *Malaria tropica* sollte diese Annahme verifizieren. Es wurden Serumkonzentrationen sensibler und spezifischer Herzparameter wie das aminoterminal pro-brain natriuretische Peptid (NT-proBNP) sowie das heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) neben Routineparametern für Myokardschädigung bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass es bei komplizierter Malaria, nicht aber bei unkomplizierter Malaria häufig zu einer Herzmuskelschädigung kommt, die sich durch erhöhte Serumkonzentrationen sensibler Marker ausdrückt.

### Summary

Cardiac impairment is thought to be rare in *Plasmodium falciparum* malaria. A case-control study in European travelers with uncomplicated and complicated *falciparum* malaria was conducted. Sensitive and specific markers for myocardial impairment like serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), myoglobin, troponin T and CK-MB were compared. Elevated levels of NT-proBNP and H-FABP indicated substantial myocardial damage in complicated but not in uncomplicated *falciparum* malaria.

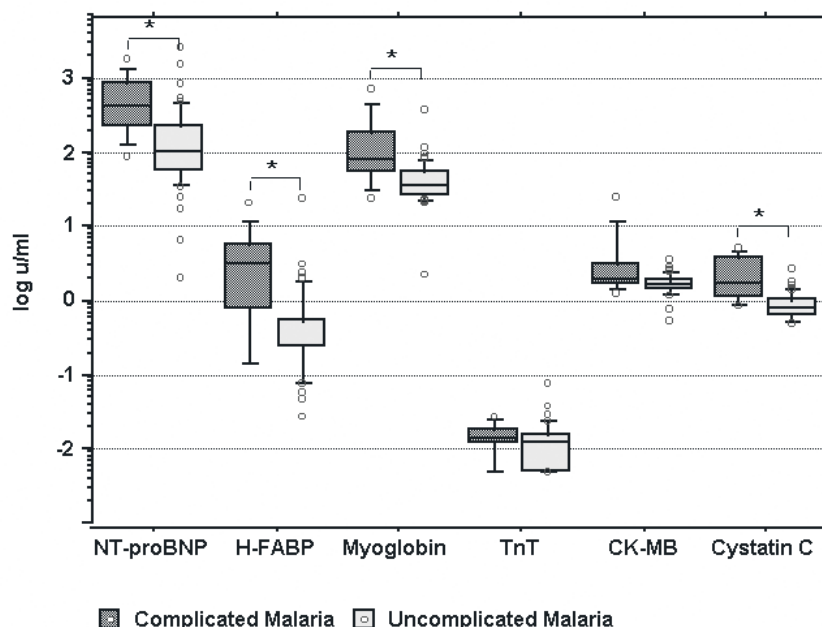
### Project Description and Results

Myocardial impairment in *Plasmodium falciparum* malaria is thought to be rare. Pulmonary edema is thought to be noncardiogenic in nature. In a case control study on severe malaria in children in northern Ghana it was felt that myocardial impairment might occur more often than expected. We conducted an unmatched case-control study in 63 patients with uncomplicated (n=52) and complicated (n=11) *falciparum* malaria. We measured the serum levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a sensitive marker of impaired left ventricular (LV) function, and heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as a sensitive and specific marker of acute myocardial injury. Additionally we assessed myoglobin, creatine kinase muscle-brain (CK-MB), and troponin T (TnT) as established markers of myocardial injury.

Cardiac impairment, as defined by elevated levels of cardiac specific markers, was found to be common in complicated but not in uncomplicated *falciparum* malaria.

Our first results are to be verified in different ways. The pathogenesis of cardiac impairment is to be examined. Possible contributing factors include ischemia, acidosis, direct toxic effects of substances like glycosylphosphatidylinositol (GPI), or apoptosis. The latter is currently assessed in a murine model.

Our results are also verified in an endemic population. Therefore, 200 serum samples of Ghanaian children with uncomplicated and 200 serum samples of children



with complicated falciparum malaria are currently analyzed.

Furthermore, the clinical relevance of the obtained results will be assessed using techniques like echocardiography, magnetic resonance imaging and more invasive procedures like the transpulmonary double indicator dilution.

We expect relevant insights into pathophysiology of the disease which might have impact on fluid management as well as on transfusion criteria.

### **Selected Publications**

- Günther A, Grobusch MP, Slevogt H, Abel W, Burchard GD. Myocardial damage in falciparum malaria detectable by cardiac troponin T is rare. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 30-32.
- Ehrhardt S, Mockenhaupt FP, Agana-Nsiire P, Mathieu A, Anemana SD, Stark K, Otchwemah RN, Bienzle U. Efficacy of chloroquine in the treatment of uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria in northern Ghana. *Ann Trop Med Parasitol.* 2002; 96:239-47.
- Ehrhardt S, Mockenhaupt FP, Eggelte TA, Agana-Nsiire A, Stollberg C, Anemana SD, Otchwemah R, Bienzle U. Chloroquine blood concentrations and molecular markers of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum in febrile children in northern Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003; 97, in press

### **Cooperating Partners**

- PD Dr. Norbert W. Brattig, Department of Tropical Medicine, BNI
- Dr. Christoph J. Hemmer, Department of Tropical Medicine and Infectious Diseases, University of Rostock Medical School, Rostock, Germany

### **Investigators**

- Stephan Ehrhardt
- Dominic Wichmann
- Gerd D. Burchard

## Persistence and Reactivation of the Hepatitis B Virus

### Zusammenfassung

Die Infektion mit Hepatitis B-Virus muss selbst bei fehlendem Nachweis von Hepatitis B Oberflächen-Antigen (HBs-Ag) als nicht ausgeheilt angesehen werden. In den meisten dieser Fälle treten bis ans Lebensende keine klinischen Symptome mehr auf. Bei verschiedenen Formen der Immunsuppression kann es jedoch zu einer Reaktivierung und unter bestimmten Bedingungen sogar zu einer fulminanten Hepatitis kommen.

### Summary

Even in case of missing evidence of hepatitis B surface antigen (HBs-Ag), a former infection with hepatitis B virus cannot be considered to be irreversibly cured. In most of these cases there are no clinical symptoms for the rest of the patient's life. There is, however, the possibility of reactivation and, under certain circumstances, even a fulminant hepatitis in cases of various forms of immunosuppression may occur.

### Introduction

For long time it was believed that HBs-negative serology after infection with hepatitis B-virus (HBV) did mean that the infection is cured. There were, however, cases of reactivation, some even accompanied by fulminant hepatitis in cases of simultaneous chemotherapy or in cases of immunosuppression by drugs or by HIV-infection. Modern PCR screening methods have been developed in the meantime to detect even lowest virus concentrations.

### Project Description and Results

Based on a group of five own cases of acute hepatitis in HIV-infected patients these cases were analysed systematically using stored serum samples. It could be shown that the hepatitis reaction had been caused by a preceding highly replicative HBV reactivation.

Two further study groups were investigated.

In the first group we used unselected hepatitis B-core-antibody (anti-HBc)-positive and HBs-Ag-negative analytical samples. These samples were tested for the frequency of HBV DNA detection and possible related co-factors. As a result, in about 12% of the cases HBV replication was detected, generally at a low level. A simultaneous chronic hepatitis C but not a concomitant HIV-infection was a significant risk factor for HBV DNA detection.

The second group consists of an anti-HBc-positive HIV cohort (504 patients, up to 20 years observation time).

Aim of this investigation is a longitudinal analysis of hepatitis B serum markers and hepatic reactions. Until now, there are only few published longitudinal data. Preliminary analyses show a high degree of fluctuation of the HBs serum markers. This has not been described so far. Furthermore, the data structure will help to quantify the number and degree of hepatic reactions in correlation with certain risk factors such as hepatitis C co-infection or antiretroviral medication.

### Selected Publications

- Christoph Manegold, Anani Apedjinou (2004): High incidence of fluctuations of hepatitis B serum markers in HIV-infected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 8.-11.2.2004
- Drosten C, Nippraschk T, Manegold C, Meisel H, Brixner B, Roth WK, Apedjinou A, Günther S (2004): Risk factors for detection of hepatitis B virus (HBV) DNA in HBsAg-negative/anti-HBc-positive sera and analysis of terminal protein sequence of the circulating HBV DNA. *Clin Virol.* 29(1): 59-68
- Vieth S, Manegold C, Drosten C, Nippraschk T, Günther S (2002): Sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus genotype G isolated in Germany. *Virus Genes* 24 (2): 153-6
- Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Polywka S, Chiwakata CB, Gunther S (2001): Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 32 (1): 144-148

### Cooperating Partners

- Christian Drosten, Stephan Günther, Department of Virology, BNI

### Investigators

- Christoph Manegold
- Manfred Dietrich

## Reisemedizinisches Zentrum



Das neue Internetportal für Ärzte (<http://fachinformationen.bni-hamburg.de>)

Das Reisemedizinische Zentrum (RMZ) wurde 2001 gegründet und ist ein Beratungsservice, der in erster Linie online und telefonisch arbeitet. Die Informationen des RMZ basieren auf wissenschaftlicher Evidenz und sind den individuellen Bedürfnissen des Reisenden verpflichtet. Das Zentrum erbringt Leistungen für

- Touristen und beruflich Reisende im gesamten deutschsprachigen Raum (Telefon- und Internetservice)
- Ärzte (Tag der Reisegesundheit, Seminare und Workshopangebote)
- Institutionen wie Reiseindustrie und Krankenkassen (u.a. Deutscher Reisebüro und Reiseveranstalter Verband, City-BKK, Techniker Krankenkasse und Provinzial Nord Versicherungen).

Das RMZ war 2003 von erheblichen organisatorischen Veränderungen betroffen. Dazu gehörte sowohl die Verlagerung der Räumlichkeiten aus dem ehemaligen Hafenkrankenhaus in das Gebäude des BNI als auch die Auslagerung des Call Centers für reisemedizinische Anfragen an einen externen Betreiber seit September 2003.

Die Zusammenarbeit mit einem externen Call Center wurde ermöglicht durch die Entwicklung einer Beratungssoftware, mit deren Hilfe die dort aufgenommenen individuellen Reise- und Personendaten an den Server des BNI versendet werden und die Datenbank des RMZ innerhalb von 30 Sekunden vollautomatisch eine Reiseberatung erstellt.

Durch die Anbindung an ein Call Center kann seit September 2003 eine (kostenpflichtige) Hotline betrieben werden, um bei Infektionsfällen in Urlaubsländern auch die Kurzanfragen besorgter Bürger auffangen zu können. Einen Rekord erreichten die Kurzanfragen während der SARS-Epidemie im Frühjahr 2003. Mit den begrenzten Telefonkapazitäten des RMZ konnten bis zu 200 Anrufe pro Tag bearbeitet werden, bei einem tatsächlichen Aufkommen von zeitweise 20 Anrufen pro Minute.

Als neue Dienstleistung wurde ein Internet-basierter Ärzteservice entwickelt, der sich vor allem an Haus- und Betriebsärzte richtet. Abonnenten können mit Hilfe der Beratungssoftware auf die Datenbank des RMZ zugreifen und erhalten zusätzliches Informations- und Kartenmaterial für ihre Klienten.

Im Auftrag einer Krankenkasse führte das RMZ 2003 eine Studie durch, die den Einfluss des Reisens auf den Gesundheitszustand der Reisenden untersuchte. (Epidemiologisches Bulletin 37, 299-301)

Das RMZ ist unabhängig von Sponsorleistungen durch Pharmafirmen und erhielt in 2002 und 2003 keine Subventionen aus der öffentlichen Hand. Der Betrieb finanziert sich aus Beratungsgebühren und Drittmitteln.

Helmut Jäger

### Aktivitäten 2002/2003

#### Portal [www.gesundes-reisen.de](http://www.gesundes-reisen.de)

Erweiterung um eine Senioren- und eine Wellness-Seite

#### Neu: Fachinformationsportal

Fachportal für Ärzte, u.a. mit einem Online-Dienst für reisemedizinische Beratungen in Praxen und Betrieben (<http://fachinformationen.bni-hamburg.de>)

#### Qualitätssicherung

Zertifizierung durch die schweizerische „Health on the Net Foundation“ (HON, eine Non-Profit-Organisation die den international am weitesten verbreitete Qualitätsstandard für medizinische Internetseiten entwickelt hat) Mitwirkung im „Arbeitskreis zur Qualitätssicherung medizinischer Informationen im Internet“, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung ([www.afgis.de](http://www.afgis.de))

#### Zugriffszahlen im Internet

2002: 126.864      2003: 167.706

#### Kostenpflichtige Beratungen

2002: 7842      2003: ca. 6750



---

# Administration and Public Relations

## Verwaltung und Öffentlichkeitsarbeit



## Verwaltung und Dienstleistung Administration and Services

### Administration

Gerd Schlütemann, Leiter/Head\*

### Finanzabteilung/Financial Administration

Jörn Engelhardt, Leiter/Head\*

Frank Böge  
Susanne Crohn\*  
Kerstin Eckloff  
Heidemarie Hofmann\*  
Sonja Nilsson\*  
Kirsten Peiser\*  
Cornelia Sälzler\*  
Birgit Schneider

### Personalabteilung/Personnel

Heinrich Peters, Leiter/Head\*  
Renate Adler\*  
Ulrich Kretschmer\*  
Birgit Maack\*  
Carsten Schaible\*

### Wirtschaftsabteilung/Purchasing

Thomas Strebel, Leiter/Head\*  
Karin Baranski\*  
Wanda Bartsch\*  
Hartmut Blonke\*  
Werner Bormann\*  
Axel Faßbender  
Simone Gülk\*  
Anja Lossau\*  
Inger Neuburg\*  
Christian Pachowiak\*  
Gabriela Urban  
Jens-Peter Voß\*  
Birgit Wiedner\*  
Maik Wortmann\*

### Technik/Technical Services and Grounds

Michael Jacobs, Leiter/Head\*  
Claus Ahrens\*  
Siegrun van den Boogaard\*  
Christine Born\*  
Margot Bremer\*  
Helmuth Drewes\*  
Mustafa Düntas\*  
Rainer Fromm\*  
Stephan Gadow\*  
Riza Güven\*  
Rolf Hagemann\*  
Uwe Holz\*

Wolfgang Ibrom\*  
Paul-Gerhardt Kämpfer\*  
Gerhard Kopp\*  
Murat Kuscu\*  
Gertrud Markussen\*  
Käthe Raabe\*  
Heidi Ruge\*  
Christa Schulz\*  
Karin Setzer\*  
Richard Sievers\*  
Heidrun Treffinger\*  
Wolfgang Zanner\*

### Reinigung und Tierhaus/ Cleaning and Animal Facilities

Nevzata Ajdar\*  
Meral Araz, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Ali Arshad, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Ayse Atik\*  
Bahtiyar Aygün\*  
Ayse Celik\*  
Gülbahar Celik\*  
Saray Celik\*  
Maria Collado\*  
Sehriban Demir\*  
Serpil Demir\*  
Maria Fernandes\*  
Fatma Gül\*  
Cevahir Güven\*  
Sylvia Harten\*  
Petra Hartmann\*  
Meryem Küçük, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Doris Kuri, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Immuhan Kuscu\*  
Birgit Mohr-Flügge\*  
Ayse Özcan\*  
Anna Özmen\*  
Kudret Palo\*  
Jole Parisi\*  
Irene Redhead\*  
Yvonne Richter, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Christina Schulz, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Kudret Sügök\*  
Meral Tezcan\*  
Türkan Ulucan\*  
Karin Wojanowski, Tierhaus/Animal Facilities\*  
Hava Yesilkaya\*  
Güler Yildirim\*  
Sylvia Zanner\*  
Wanda Zieglow, Tierhaus/Animal Facilities\*

## **Bibliothek/Library**

Martina Koschwitz\*  
Irene Michael\*

## **Presse- und Öffentlichkeitsarbeit/ Public Relations**

Dr. Barbara Ebert\*  
Wissenschaftsreferentin  
Dr. Maren Adler\*  
Projektkoordinatorin RIS++  
Sabine Fohrmann  
Praktikantin  
Natalie Domagalski  
Praktikantin

## **Fotografie/ Art and Photography**

Klaus Jürries\*

## **Personalrat/ Personnel Council**

Dirk Plähn, Vorsitz/Chairman\*  
Claus Ahrens\*  
Dr. Joachim Clos\*  
Dr. Volker Heussler\*  
Claudia Sander-Jülch\*  
Christel Schmetz\*  
Karsten Silberberg\*  
Dr. Hinrich Sudeck\*  
Meral Araz\*  
Manfred Krömer\*  
Susann Ofori\*  
Rolf Hagemann\*  
Wilfried Groenwoldt\*  
Sabine Köhler\*

## **Sekretariate/ Secretarial Staff**

Ursula Schultze\*  
Sektion Tropenmedizin, Kursussekretariat  
Karin Stoffregen\*  
Sekretärin des Direktors  
Elke Werner\*  
Sektion Parasitologie und Medizinische Mikrobiologie, Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft  
Elke Wrage\*  
Verwaltung, Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.  
Dorothea Zuppa  
Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft  
Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

## Public Relations Öffentlichkeitsarbeit

In den Jahren 2002 und 2003 waren Mücken, Bioterrorismus und die asiatische Lungenentzündung SARS bestimmende Themen in der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des Instituts.

Der Sommer 2002 hatte ideale Vermehrungsbedingungen für Stechmücken geboten, in der Elbregion kamen die weitläufigen Überschwemmungen hinzu. Die Medien analysierten die Mückenplage ausführlich, von „Hamburgs großem Mückenatlas“ (Bildzeitung) bis zu einer Live-Schaltung der Johannes B. Kerner Show ins Tropeninstitut. Im Zeitraum Juli/August 2002 sind mehr als 50 Interviews mit BNI-Experten dokumentiert, hinzu kommen zahlreiche Telefonberatungen und -auskünfte.

Von März bis Juni 2003 katapultierte das „Schwere akute respiratorische Syndrom“ SARS das Institut wochenlang in einen Ausnahmezustand. Virologie, Klinische Abteilung und Reisemedizinisches Zentrum (RMZ) berieten telefonisch Hunderte von Ärzten, Bürgern und Firmen. Im RMZ wurden zeitweise 20 Anrufe pro Minute registriert, von denen nur ein Bruchteil bearbeitet werden konnte. Die Zahl der Pressemitteilungen - in der Regel 15-20 pro Jahr - erhöhte sich 2003 auf 41. Die wissenschaftlichen und diagnostischen Leistungen sowie die Aufnahme einzelner Verdachtsfälle fanden Erwähnung auch in der internationalen Presse (BBC, CNN, Wallstreet Journal).

### Im Tropenkrankenhaus laufen die Telefone heiß

Institut kann Bürgeranfragen zu SARS nicht mehr bewältigen – Ausbau noch in diesem Jahr geplant

Die öffentlich viel diskutierten Vorsorgemaßnahmen für den Fall einer terroristisch motivierten Ausbringung von Krankheitserregern wie Pockenviren oder Milzbrandbakterien führten zum Jahreswechsel 2002/2003 zu einer Fülle von Anfragen seitens der Presse und der Bevölkerung. BNI-Vertreter waren 2003 überdies in die Erarbeitung von Kommunikations- und Reaktionskonzepten für das Land Hamburg eingebunden.

Wie das Thema SARS in extremer Weise illustriert, war im Berichtszeitraum eine zunehmende Nachfrage von Einzelpersonen, Ärzten und Firmen nach Aufklärung und Beratung zu beobachten, wobei das Institut mehrere Male an die Grenzen seiner Kapazitäten geriet. Im RMZ ging die Fülle von Bürgeranfragen zuletzt der kostenpflichtigen Reiseberatung und führte zu schmerzhaften Einnahmeausfällen. Das RMZ bemühte

**nature**  
**news feature**  
**First past the post**

From the moment the mysterious illness known as SARS was declared a global threat to health, virologists were racing to develop a diagnostic test. Alison Abbott visits the tiny German lab that got there first.

World-beater: Christian Drosten burned the midnight oil to be the first to produce a rapid test for SARS.

A. ABBOTT

sich um die Einrichtung einer kostenpflichtigen Hotline, scheiterte jedoch an technischen Beschränkungen. Das RMZ arbeitet bei der Beantwortung von Bürgeranfragen nun zunächst mit einem externen Call Center zusammen.

In der Wissenschaftsberichterstattung wurde die Identifizierung des neuartigen SARS-Coronavirus, die BNI-Virologen in einem spannenden internationalen Kopf-an-Kopf Rennen gelang, in einer Reihe von Print-, TV- und Hörfunk-Beiträgen gewürdigt. Das Wissenschaftsmagazin *Nature* porträtierte den Virologen Christian Drosten, der nach der Identifizierung des Virus umgehend ein diagnostisches Testsystem entwickelte und es auf der Website des BNI zugänglich machte. Weitere Themen der Wissenschaftsberichterstattung waren die AIDS-Forschung des Ehepaars Racz/Tenner-Racz, sowie die Malariaforschung am BNI.

2002 und 2003 wurden rund 70 Besuchergruppen aus der gesamten Bundesrepublik durch das Institut geführt. Mitarbeiterinnen der Klinischen Abteilung organisieren regelmäßig mit großem Engagement Führungen für angehende Krankenschwestern und -pfleger.

Für Schüler, Auszubildende und Studenten wurde 2003 das Projekt „Mehr Jugend in die Wissenschaft! Berufsbilder in den Life Sciences“ aus der Taufe gehoben. Bereits im ersten Projektjahr kamen mehr als 600 Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu After School Talks, Praxistagen und Berufserkundungen ins Institut. Das Projekt wird aus Mitteln von RIS++ Hamburg unterstützt, einem von der EU-Kommission aufgelegten Programm zur Förderung innovativer Maßnahmen in der Metropolregion Hamburg. Träger des Projekts ist die "Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.".



Die Internetpräsenz des Instituts – bisher aus BNI- und RMZ-Homepage bestehend - wurde 2003 erweitert und umfasst nun vier verschiedene Webseiten. Die Seite [www.bni-hamburg.de](http://www.bni-hamburg.de) bietet breit gefächerte Informationen über das Institut und richtet sich vor allem an Wissenschaftler, interessierte Bürger, Förderer und Patienten. Ärzte und Pressevertreter finden auf der Seite die jeweiligen Ansprechpartner. Auch die „Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.“ informiert auf der BNI-Seite über Aktivitäten und Ziele des Vereins.

Die Seite des Reisemedizinischen Zentrums, [www.gesundes-reisen.de](http://www.gesundes-reisen.de), richtet sich an touristisch oder geschäftlich Reisende und bietet umfangreiche Informationen zu Reiseländern und Gesundheitsthemen.

Reisemedizinisch beratende Ärzte oder Betriebsärzte können über die Seite <http://fachinformationen.bni-hamburg.de> einen web-basierten Reiseberatungsservice abonnieren. Der Ausbau als Fachportal für klinische und diagnostische Fragen der Tropenmedizin ist geplant.

Die vierte Webseite richtet sich speziell an Jugendliche. Unter [www.projekt.bni-hamburg.de](http://www.projekt.bni-hamburg.de) sind die Veranstaltungen von „Mehr Jugend in die Wissenschaft“ nachzulesen und es gibt Links zu Quellen für Facharbeiten und Referate über Tropenkrankheiten.

Barbara Ebert  
Maren Adler



---

# Education and Teaching

## Ausbildung und Lehre



## Diploma Theses Completed in 2002-2003

### Diplomarbeiten 2002-2003

#### Parasitology Section / Sektion Parasitologie

- Benjamin Abo-Dalo Molekularbiologische und biochemische Charakterisierung eines Spermidin/Spermin-N-Acetyltransferase-Homologons mit geändertem Substratspektrum aus *Caenorhabditis elegans*.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 10/2002
- Florian Bengs Isolierung und molekulare Charakterisierung eines MAP Kinase homologen Gens aus *Leishmania mexicana*.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN, 03/2002
- Cora Burmeister Charakterisierung des eukaryotischen Elongationsfaktors der Translation EF-1ge bei *Caenorhabditis elegans*.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 08/2002
- Verena Diehm Analyse der Expressionsmuster der Proteasegene des parasitischen Protozoons *Entamoeba histolytica*.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT KÖLN, 01/2002
- Juliane Langhorst Molekulare Analyse einer Mitogen-aktivierten Proteinkinase aus *Leishmania mexicana*.  
FACHBEREICH CHEMIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 09/2003
- Juliane Laabs Die phylogenetischen Beziehungen zwischen *Enterocytozoon bieneusi* vom Rhesusaffen und vom Menschen.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2003
- Anne Scholz Charakterisierung eines Mitogen-aktivierten Proteinkinase Kinase Homologs aus *Leishmania mexicana*.  
BIO-, CHEMIE- UND VERFAHRENSTECHNIK  
DER FACHHOCHSCHULE LAUSITZ/SENFENBERG, 11/2003
- Katrin Schuldt Rekombinante Expression einer Mitogen-aktivierten Proteinkinase aus *Leishmania mexicana*.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 08/2003

#### Medical Microbiology Section / Sektion Medizinische Mikrobiologie

- Sandra Arriens Etablierung eines auf Fluoreszenz basierenden Detektionssystems zur quantitativen Messung der mRNA -Expression immunologischer Parameter.  
STUDIENRICHTUNG BIOTECHNOLOGIE DER  
HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN HAMBURG, 09/2002
- Andrea Baier Untersuchung von Benzoxazolen, Benzimidazolen und Benzotriazolen und deren Halogenderivate als selektive Inhibitoren der enzymatischen Aktivitäten der NTPase/helicasen der Flaviviridae.  
FACHHOCHSCHULE LAUSITZ/SENFENBERG, 10/2003
- Lucie Dörner Characterisation of a CD83-immunoglobulin fusion protein (CD83-Ig) transgenic mouse.  
FACHBEREICH CHEMIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 03/2003
- Klaus Grywna Analyse der Expression der kostimulatorischen Moleküle CD28, CTLA-4, PD-1 und ICOS und deren Einfluss auf die T-Zellaktivierung.  
STUDIENGANG BIOCHEMIE/MOLEKULARBIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 2002
- Friedericke Jönsson Herstellung u. Charakterisierung verschiedener Fusionsmoleküle des murinen Toll-like Rezeptors 4 und eines neuen humanen Hitzeschockproteins.  
STUDIENGANG BIOCHEMIE/MOLEKULARBIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 10/2002

---

Jan Klukowski	Untersuchung der Rolle der Th2-Immunantwort bei einer Infektion mit <i>Plasmodium berghei</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG, 05/2002
Janine Kukula	Einfluss von <i>Plasmodium falciparum</i> -infizierten Erythrozyten auf die Reifung und Funktion von humanen dendritischen Zellen. STUDIENGANG BIOCHEMIE/MOLEKULARBIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 2002
Christine Lohmann	IL-4 als proinflammatorischer Mediator der Colitis im Mausmodell. STUDIENGANG BIOTECHNOLOGIE DER FACHHOCHSCHULE BINGEN, 10/2003
Anastasia Queudieu	Klonierung und Expression des Nukleoproteingens eines Ebola-Sudan Isolates aus Gulu, Uganda. STUDIENRICHTUNG BIOTECHNOLOGIE DER HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN HAMBURG, 08/2002
Michael Reinholz	Bakterielle Expression, Reinigung, Nachweis und Untersuchung von Varianten des Expressionsprodukts der humanen mitochondrialen SUV3-Genregion zur Charakterisierung ihrer NTPase und Helikase-Aktivitäten. STUDIENRICHTUNG BIOTECHNOLOGIE DER HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN HAMBURG, 02/2003
Christina Röser	Etablierung eines Zellkultursystems und Testung potentieller Inhibitoren des lymphozytären Choriomeningitis-Virus und Lassa-Virus. FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNSTER, 05/2003
Vera Siegmund	Sequenzanalyse einer das Insertionselement 2404 flankierenden Genomregion und Etablierung einer 5'-Nuklease PCR zum genotypübergreifenden Nachweis von <i>Mycobacterium ulcerans</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT KASSEL, 04/2002
Susanne Tartz	Untersuchungen zur Induktion einer <i>Plasmodium berghei</i> -spezifischen Immunantwort mit Hilfe des Typ-III-Sekretionsapparats von <i>Yersinia enterocolitica</i> . STUDIENGANG BIOCHEMIE/MOLEKULARBIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 2002
Esther Weyand	Einfluss von IL-10 auf die IgG 4 Induktion bei Onchozerkose. STUDIENGANG BIOTECHNOLOGIE DER FACHHOCHSCHULE BINGEN, 10/2003
Yvonne Süßmuth	Interaction of <i>Plasmodium falciparum</i> infected erythrocytes with blood-derived dendritic cells. FACHBEREICH BIOLOGIE DER FACHHOCHSCHULE BONN-RHEIN-SIEG, 05/2003
Jochen Kühnl	Charakterisierung der Glyoxalase I von <i>Plasmodium falciparum</i> und der Methylmalonyl-CoA-Epimerase von <i>Caenorabditis elegans</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 03/2003

## Theses Completed in 2002-2003 Dissertationen 2002-2003

### Parasitology Section / Sektion Parasitologie

Felix Asche	Charakterisierung des Asparagin-reichen <i>Entamoeba histolytica</i> Proteins „Ariel“ und Untersuchung hinsichtlich seiner Funktion und möglichen Bedeutung für die Pathogenität von <i>Entamoeba histolytica</i> (Schaudinn, 1903). FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2003
Jörg Bleßmann	Behandlung von Amöbenleberabszessen mit und ohne Aspiration des Abszessinhalts. FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2002
Eduardo Campos Góngora	Quitina sintasas de <i>Entamoeba histolytica</i> : Clonacion y analisis de la estructura primaria. (Chitin-Synthase von <i>Entamoeba histolytica</i> : Klonierung und Analyse der Primärstruktur). FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT VON MONTERREY, MEXIKO, 10/2002
Christoph Gelhaus	Analyse des subzellulären Proteinrepertoires von intraerythrocytären Stadien des Malariaerregers <i>Plasmodium falciparum</i> (WELCH 1897). FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 01/2003
Cornelia Hoyer	Isolierung und Charakterisierung von genetischen Determinanten der Thermotoleranz aus <i>Leishmania donovani</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2003
Stephanie Krause	Genregulation der Gluthation-S-Transferase der Nematoden <i>Onchocerca volvulus</i> und <i>Caenorhabditis elegans</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 03/2003
Tanja Krause (Ihle)	Die bifunktionelle Ornithin-Decarboxylase/ S-Adenosylmethionin-Decarboxylase von <i>Plasmodium falciparum</i> : Rekombinante Expression und Charakterisierung der Ornithin-Decarboxylase-Domäne und der S-Adenosylmethionin-Decarboxylase-Domäne. FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 07/2002
Zita Krnajski	Das Thioredoxin-Redox-System von <i>Plasmodium falciparum</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 04/2002
Svenja Meierjohann	Die Regulierung des Gluthation-Stoffwechsels im Malariaerreger <i>Plasmodium falciparum</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2002
Katja Mellenthin	Identifizierung Tropismus-relevanter Gene aus <i>Leishmania donovani</i> durch genetische Komplementation. FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 03/2003
Dieudonné Ndjonka	Regulation der S-Adenosylmethionin-Decarboxylase der Nematoden <i>Caenorhabditis elegans</i> und <i>Onchocerca volvulus</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 11/2002
Alexandra Sommer	Gluthation-abhängige Entgiftungssysteme der Nematoden <i>Onchocerca volvulus</i> und <i>Caenorhabditis elegans</i> . FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2002
Sassia Touzni	Identifizierung und Charakterisierung spleiß-relevanter Sequenzmotive in Introns von <i>Entamoeba histolytica</i> (Schaudinn). FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2003

Martina Wiesgigl Die Rolle von HSP90 in *Leishmania donovani* unter besonderer Berücksichtigung der Stadiendifferenzierung.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2002

Carsten Wrenger Die Polyaminsynthese im humanen Malariaerreger *Plasmodium falciparum*: Molekulare Charakterisierung der Ornithin-Decarboxylase/S-Adenosylmethionin-Decarboxylase und der Arginate.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 04/2002

### Medical Microbiology Section / Sektion Medizinische Mikrobiologie

Marcel Asper Wirkung von Zytokinen und zytokininduzierten Proteinen auf die Replikation von Lassa-Virus und lymphozytärem Choriomeningitis-Virus.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT BREMEN, 07/2003

Nele Braun CTLA-4 (CD152) Expression auf T-Zellen bei Malaria.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2003

Guido Hegasy Komplementregulator Faktor H von *Sus scrofa*: Klonierung, funktionelle Charakterisierung und molekulare Pathogenese der Defizienz.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2002

Jussuf Kaifi Die Rolle der vaskulären Adhäsionsmoleküle PECAM-1, ICAM-1, P-Selectin und CD4+T-Zellen bei der Einwanderung neutrophiler und eosinophiler Granulozyten in die Kornea in einem Mausmodell der *Onchocerca volvulus*-induzierten Keratitis.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 08/2003

Diana Ludolfs Charakterisierung typenspezifischer B-Zell-Epitope der Flaviviren.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 10/2002

Sabine Mand Wirksamkeit von Doxycyclin in der Therapie der Onchozerkose in Ghana.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 10/2002

Thomas Nippraschk Risikofaktoren für den Nachweis von Hepatitis-B-Virus (HBV) DNA in HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven Seren und Sequenzanalyse der zirkulierenden HBV DNA.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2003

Svenja Polzer Bedeutung von N-Glycanen im V3-Bereich des HIV-1 Hüllproteins gp120 für die Korezeptornutzung und Neutralisierbarkeit des HIV-1.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 07/2002

Beate Schmitter Einfluss von *Trypanosoma cruzi* infizierten Antigen-präsentierenden Zellen auf die Stimulation von T-Zellen im murinen System.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 05/2003

Uwe Speck Beeinflussung antigenspezifischer humaner T-Zellen durch die Blockade von CD 152 (CTLA-4).  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG,

Ingo Thordsen Bedeutung der N-Glycosylierung der Chemokinrezeptoren CXCR4 und CCR5 für die Infektion mit dem HIV-1.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT KIEL, 12/2002

- Lars Volkmann      Untersuchungen zur Infektionsbiologie in der murinen und humen Filariose.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2002
- Thorsten Wittekindt      Klinische Untersuchungen zur Identifizierung akuter Lassa-Virus-Infektionen in Guinea und Erprobung zweier Immunoblots zum Nachweis von IgG/IgM und IgM.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 06/2003
- Matthias Wolenski      Murines CD83: Funktionelle Charakterisierung eines Aktivierungsmarkers auf Zellen des Immunsystems.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 09/2003
- Tobias Wolk      Bedeutung von N-Glycanen im V1- und V2-Bereich des HIV-1 Hüllproteins gp120 für die Infektiosität und Neutralisierbarkeit des HIV-1.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 10/2002

### Tropical Medicine Section / Sektion Tropenmedizin

- Kirsten Arndt      Histomorphologische Untersuchung eosinophiler nekrotischer Granulome *in vivo* bei akuter Schistosomiasis (Katayama-Krankheit). Zur Bedeutung der Nekrose eosinophiler Granulozyten.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 04/2003
- Karin Rottengatter      Identifikation und Anwendung von genetischen Markern, die beim Rind mit Trypanotoleranz gekoppelt sind.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 05/2002
- Ruth Abraha      Beziehungen zwischen dem Vorkommen Onchozerkose-typischer Hauterscheinungen und der Immunreaktion gegen den Gewebsnematoden *Onchocerca volvulus* bei Bewohnern eines Endemiegebiets in Ghana.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2002
- Andreas Scheduling      Variabilität im CD36-Gen in West-Afrika.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 10/2003

## Habilitations in 2002-2003

- Peter Borowski      Ein neuer Aspekt der Pathophysiologie der Hepatitis C Virus (HCV) Infektion; Interaktion des NS3-Proteins des HCV mit Serin-/Threonin-spezifischen Proteinkinasen.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2002
- Stephan Günther      Natürlich vorkommende Varianten des Hepatitis-B-Virus und ihre klinische Bedeutung.  
FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 12/2003
- Ute Willhoeft      Vergleichende Chromosomenanalysen und molekulargenetische DNA-Analysen bei ausgewählten Species der Dipteren und Entamoeben.  
FACHBEREICH BIOLOGIE DER UNIVERSITÄT HAMBURG, 2002



## Courses on Tropical Medicine 2002 and 2003

The objective of the Course is to prepare physicians for professional tasks in tropical and subtropical countries and to enable them to preventively care for visitors of warm climates, to diagnose and to treat imported tropical diseases and perform the relevant consultations. Teaching concentrates on the pathogenesis, diagnosis, clinical entities, treatment, epidemiology, and prophylaxis of the parasitic, bacterial, viral and non-transmissible diseases of tropical countries. Addressed are the biology, epidemiology, and control of the causative agents, vectors and reservoirs. Additional topics include the characteristics of the various clinical disciplines in the tropical environment, problems of private and public health care in poor countries as well as structures and performance of developmental cooperation and disaster missions in medicine.

The central topics of the Course are human diseases characteristic for tropical climates. The curriculum is divided into twelve sections of one week each. Clinical differential diagnosis is the major guideline for the curriculum because most of the participants are practising physicians. Taxonomy is the second criterion in order to facilitate systematic learning. Entomology is considered in its relation to the etiology and transmission of disease and therefore follows clinical classifications. Malaria because of its outstanding relevance is regarded a separate topic.

The following curriculum is accepted by the German Federal Board of Physicians to be part of the official training programme for physicians to specialize in tropical medicine, and also by the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. The Course starts out with one week of introductions reaching from the techniques of microscopy to fundamental immunology and the use of the Internet in medicine. In week 2, basic epidemiology and malaria and in weeks 3 and 4, systemic febrile infections are dealt with. The diseases are put in order according to relevance, clinical similarities and taxonomic aspects. They are followed by intestinal diseases in week 5, and in weeks 6 and 7 by helminth infections, which often share the hallmark of eosinophilia and primarily affect the intestine or the skin. Tropical dermatology including cutaneous leishmaniasis and leprosy are presented in week 8. The main topic of week 9 is HIV infection and AIDS addressing in detail the management of tuberculosis and opportunistic infections in tropical countries. Week 10 is dedicated to travel medicine, simple laboratory techniques and tropical peculiarities of the established medical disciplines, e.g. in neurology, surgery, and gynaecology, and in weeks 10 and 11 specific problems in public health and developmental cooperation are being discussed. Week 12 contains summaries of clinical entities and exercises, and in week 13 including paediatrics, haemato-



Course on Tropical Medicine 2002

Photographer: Klaus Jürries

logy and vaccination programmes, differential diagnosis as well as practical and theoretical examinations are scheduled, as well as celebrations, eventually.

Teaching is offered daily from 9 a.m. to 4:15 p.m. A total of 300 lessons are given, accompanied by 45 hours of practical, mostly microscopic exercises. Approximately 40 patients with tropical diseases are introduced to the Course participants and their diseases are dis-

cussed. In addition, the German reference library for literature on tropical medicine, and full Internet access are available for private studies.

The Courses of the years 2002 and 2003 were held from April to June. In 2002, 42 physicians and biologists participated, and 40 participants received diplomas. In 2003, diplomas were awarded to 47 of the 51 participants.

<b>Week 1</b>	Introductions and essentials, incl. immunology, health sciences, exercises
<b>Week 2:</b>	Systemic infections 1: Malaria incl. entomology, laboratory methods, exercises, principles in epidemiology
<b>Week 3:</b>	Systemic infections 2: Viral and bacterial infections incl. entomology, laboratory methods, exercises
<b>Week 4:</b>	Systemic infections 3: Other protozoal and viral diseases, entomology, laboratory methods, exercises
<b>Week 5:</b>	Intestinal diseases by protozoa, bacteria and viruses incl. laboratory methods, exercises
<b>Week 6:</b>	Helminth infections incl. entomology, systemic mycoses, laboratory methods, exercises
<b>Week 7:</b>	Helminth infections incl. exercises
<b>Week 8:</b>	Skin and venereal diseases, mycobacteriology, ophthalmology
<b>Week 9:</b>	HIV infection/AIDS, tuberculosis
<b>Week 10:</b>	Neurology, surgery, gynaecology, travel medicine, Public Health, planning, financing, and implementation of health projects, essential drugs
<b>Week 11:</b>	Specific problems in certain disciplines incl. psychiatry, environmental medicine, differential diagnosis, venomous animals
<b>Week 12:</b>	Specific problems in certain disciplines incl. paediatrics, malnutrition, haematology and malignancies in the tropics, mother-child-care, vaccination programmes, reproductive health
<b>Week 13:</b>	Differential diagnosis, rehearsals, final examination

## Kurs für Tropenmedizin 2002 und 2003

Ziel des Kurses ist es, entsprechend der Weiterbildungsordnung der deutschen Ärztekammern Ärzte auf eine berufliche Tätigkeit in den Tropen und Subtropen vorzubereiten und sie in die Lage zu versetzen, Besucher der Tropen und Subtropen präventivmedizinisch zu betreuen, importierte Tropenkrankheiten zu erkennen und zu behandeln und entsprechende Beratung durchzuführen.

Im Vordergrund der Lehrinhalte stehen Pathogenese, Diagnose, Klinik, Therapie, Epidemiologie und Prophylaxe der parasitären, bakteriellen, viralen und nicht-übertragbaren Tropenkrankheiten. Einbezogen werden Biologie, Epidemiologie und Bekämpfung der entsprechenden Erreger, Überträger und Reservoirs. Weitere Inhalte sind Besonderheiten der einzelnen klinischen Fachgebiete in den Tropen, Probleme der privaten und öffentlichen Gesundheitsversorgung in armen Ländern sowie Organisation und Verfahren der medizinischen Entwicklungszusammenarbeit und Katastrophenhilfe.

Das zentrale Thema des Kurses ist die Darstellung der tropentypischen Krankheiten des Menschen. Der Lehrplan ist in zwölf thematisch gegliederte Abschnitte von einwöchiger Dauer unterteilt. Oberstes Gliederungsprinzip ist die klinische Differentialdiagnose, da klinisch tätige Ärzte den größten Anteil der Teilnehmer des Kurses stellen. An zweiter Stelle ist die Taxonomie berücksichtigt, um das systematische Lernen zu erleichtern. Die Entomologie ist unter medizinischen Aspekten im Wesentlichen eine Lehre von der Krankheitsübertragung und ist klinischen Gliederungsprinzipien untergeordnet. Die Malaria wird wegen ihrer herausragenden Bedeutung gesondert berücksichtigt.

Der Kurs beginnt mit einer Woche der Einführungen, die von der Technik des Mikroskopierens über immunologische Grundlagen bis zur allgemeinen Epi-

demie reichen. In den Wochen 2 bis 4 werden fieberhafte Allgemeinerkrankungen dargestellt, die untereinander nach Bedeutung, differentialdiagnostischer Ähnlichkeit und nach taxonomischen Gesichtspunkten geordnet sind. In Woche 5 folgen Darmkrankheiten, in Woche 8 Hauterkrankungen und dazwischen in Woche 6 und 7 Wurminfektionen, die überwiegend Darm oder Haut betreffen und häufig ein gemeinsames differentialdiagnostisches Charakteristikum aufweisen, die Eosinophilie. Die 9. Woche ist HIV-Infektionen und AIDS und Woche 10 speziellen Fragen der medizinischen Entwicklungszusammenarbeit und des öffentlichen Gesundheitswesens gewidmet. In Woche 11 werden tropentypische Besonderheiten der etablierten klinischen Fachgebiete, wie der Neurologie und der Gynäkologie, behandelt, und in Woche 12 Pädiatrie, Mutter-Kind-Vorsorge, Impfprogramme sowie reproduktive Gesundheit. Woche 13 enthält differentialdiagnostische Zusammenfassungen und Repetitionen sowie die theoretischen und praktischen Prüfungen und schließlich die Abschlussfeier.

Lehrveranstaltungen werden täglich von 9 Uhr bis 16.15 Uhr angeboten. Insgesamt werden 300 Stunden Vorlesungen gehalten und 45 Stunden praktischer, überwiegend mikroskopischer Übungen ausgerichtet. Ungefähr 40 Patienten mit tropentypischen Erkrankungen werden den Teilnehmern vorgestellt. Zum Selbststudium steht die deutsche Referenzbibliothek für tropenmedizinische Literatur zur Verfügung.

Die Kurse der Jahre 2002 und 2003 fanden jeweils von April bis Juni statt. 2002 nahmen 42 Ärzte und Biologen an dem Kurs teil; 40 Teilnehmer erhielten das Diplom. 2003 erwarben 47 der 51 Teilnehmer das Diplom.



Kurs für Tropenmedizin 2003

Fotograf: Klaus Jürries

Mit folgender Gliederung wird der Kursus von der Bundesärztekammer als Teil der Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung „Tropenmedizin“ und von der American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) anerkannt:

<b>Woche 1</b>	Einführungen und Grundlagen einschl. Immunologie, Gesundheitswissenschaften, Übungen
<b>Woche 2</b>	Generalisierte Infektionen 1: Malaria einschl. Entomologie, allgemeine Epidemiologie, Labordiagnostik, Übungen
<b>Woche 3</b>	Generalisierte Infektionen 2: Virale und bakterielle Infektionen einschl. Entomologie, Labordiagnostik, Übungen
<b>Woche 4</b>	Generalisierte Infektionen 3: Andere Protozoen- und Virusinfektionen einschl. Entomologie, Labordiagnostik, Übungen
<b>Woche 5</b>	Darmerkrankungen durch Protozoen, Bakterien und Viren einschl. Labordiagnostik, Übungen
<b>Woche 6</b>	Wurmerkrankungen einschl. Entomologie, Systemmykosen, Übungen
<b>Woche 7</b>	Wurmerkrankungen einschl. Entomologie, Übungen
<b>Woche 8</b>	Hauterkrankungen, venerische Erkrankungen, mykobakterielle Erkrankungen, Ophthalmologie
<b>Woche 9</b>	HIV-Infektionen, AIDS, Tbc
<b>Woche 10</b>	Neurologie, Chirurgie, Gynäkologie, Reisemedizin, öffentliches Gesundheitswesen, Planung, Finanzierung, Durchführung von Gesundheitsprojekten, wesentliche Medikamente
<b>Woche 11</b>	Spezielle Probleme einzelner Fachgebiete, insbesondere Psychiatrie, Umweltmedizin, Gifttiere, Differentialdiagnose
<b>Woche 12</b>	Spezielle Probleme einzelner Fachgebiete, insbesondere Pädiatrie, Fehl- und Mangelernährung, Mutter-Kind-Vorsorge, Impfprogramme, reproduktive Gesundheit
<b>Woche 13</b>	Differentialdiagnose, Repetitionen, Abschlussprüfung

## Faculty Course on Tropical Medicine Dozenten des Kurses für Tropenmedizin

### Institute Faculty Hausdozenten

Prof. Dr. Dietrich W. Büttner  
Dr. Gisela Bretzel  
Dr. Joachim Clos  
Prof. Dr. Manfred Dietrich  
Dr. Frank Ebert  
Dr. Peter Fischer  
Prof. Dr. Bernhard Fleischer  
Prof. Dr. Rolf Garms  
Dr. Sebastian Graefe  
PD Dr. Achim Hörauf  
Prof. Dr. Rolf Horstmann  
Dr. Helmut Jäger  
Dr. Andreas Krüger  
PD Dr. Matthias Leippe  
Dr. Ute Lippert  
Dr. Christoph Manegold  
PD Dr. Jürgen May  
PD Dr. Christian G. Meyer  
Prof. Dr. Paul Racz  
Prof. Dr. Herbert Schmitz  
Prof. Dr. Justus Schottelius  
Dr. Hinrich Sudeck  
Prof. Dr. Egbert Tannich  
Dr. Klara Tenner-Racz  
Dr. Christian Timmann  
Dr. Inge Waase  
Prof. Dr. Rolf D. Walter

### Guest faculty Auswärtige Dozenten

Prof. X. Baur  
*Zentrum für Hafenärztliche Dienste und  
Schiffahrtsmedizin*  
Dr. M. Bodio  
*Schweizerisches Tropeninstitut, Basel*  
Dr. M. Brockstedt  
*Giftnotruf Berlin*  
PD Dr. G.D. Burchard  
*Institut für Tropenmedizin Berlin*  
Dr. A. Dörlemann  
*Health Focus GmbH, Potsdam*  
A. Fabricius  
*Missionsärztliches Institut, Würzburg*  
Dr. K.P. Faesecke  
*Hamburg*  
Dr. T. Fenner  
*Hamburg*  
A. Fertig  
*„Ärzte ohne Grenzen“, Bonn*  
Dr. R. Fischer  
*BexMed, München*  
Dr. U. von Gierke  
*München*  
Dr. M. G. Hartmann  
*ehem. Oberarzt des Bernhard-Nocht-Instituts  
für Tropenmedizin*  
Dr. G. Helling-Giese  
*Köln*  
Dr. K. Hoffmann  
*Zentrum für Psychiatrie, Landeskrankenhaus,  
Reichenau*  
Dr. T. Junghanss  
*Institut für Tropenhygiene und Öffentliches Gesund-  
heitswesen der Universität Heidelberg*  
Prof. Dr. V. Klauß  
*Augenklinik der Universität München*  
Dr. B. Koch  
*Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie,  
Köln*  
Prof. Dr. R. Korte  
*Deutsche Gesellschaft für  
Technische Zusammenarbeit (GTZ)*  
Prof. Dr. M. Krawinkel  
*Institut für Ernährungswissenschaft, Gießen*  
Dr. H. Kretschmer  
*Tropenklinik, Paul-Lechler-Krankenhaus, Tübingen*  
Dr. G. von Laer  
*Auswärtiges Amt/Gesundheitsdienst, Berlin*  
Dr. Ph. Langenscheidt  
*Chirurgische Universitätsklinik, Homburg/Saar*  
Prof. Dr. med. R. Laufs

*Institut für Medizinische Mikrobiologie  
der Universität Hamburg*  
Prof. Dr. M. Leichsenring  
*Kinderklinik Ulm*  
Dr. J. van Lunzen  
*Infektionssprechstunde der Universitätsklinik,  
Eppendorf, Hamburg*  
S. Miksch  
*Missionsärztliche Klinik Würzburg*  
Dr. M. von Müllmann  
*Reisemedizinischer Dienst der Lufthansa AG,  
Frankfurt (M)*  
Dr. P. Rijer  
*Missionsärztliche Klinik Würzburg*  
Dr. S. Rüscher-Gerdes  
*Forschungszentrum Borstel*  
Prof. Dr. E. Schmutzhard  
*Neurologische Intensivstation,  
Universitätsklinik Innsbruck*  
PD Dr. W. Sigge  
*Kinderchirurgie der Medizinischen Universität  
zu Lübeck*  
Dr. Stich  
*Missionsärztliches Institut, Würzburg*  
Dr. K.-J. Volkmer  
*ehem. Oberarzt des Bernhard-Nocht-Instituts  
für Tropenmedizin*  
Prof. Dr. S. Wassilew  
*Städt. Krankenhaus, Abt. Dermatologie, Krefeld*



## Lectures and Seminars of the BNI at the University of Hamburg

### Lehrveranstaltungen des BNI an der Universität Hamburg

Nr.	Fachbereich Medizin	WS	SS
04.611	Grundlagen der Tropenmedizin Vorlesung, 1st. Rolf Horstmann, Christian Timmann, Jürgen May	X	X
04.612 (SS 2002)	Einführung in die genetische Epidemiologie der Tropenkrankheiten 1 st. Jürgen May, Christian Meyer, Christian Timmann	X	X
04.613	Seminar über aktuelle Probleme in der Virologie 1st. Herbert Schmitz und MitarbeiterInnen	X	X
04.616	Klinik der Tropenmedizin: Tropenlabor mit hämatologischem Praktikum 3 st Manfred Dietrich; C. Manegold; U. Lippert, Inge Waase (bis WS 02/03)	X	—
04.617	Immunologische Aspekte der Erreger-Wirtsbeziehungen bei Infektionskrankheiten 2st. n.V. Paul Racz; Klara Tenner-Racz	X	X
04.618	Tropische Viren: Klinik, Diagnostik, Pathogenese und Molekularbiologie (Ringvorlesung) 2st Herbert Schmitz; Peter Borowski; Stephan Günther; Christian Drosten; Michael Schreiber	X	X
04.619	Einführung in die molekulare Parasitologie 2st. Egbert Tannich und MitarbeiterInnen	X	X
04.620	Biologie und Diagnostik humanpathogener Parasiten 2st. Egbert Tannich und MitarbeiterInnen	X	X
04.621	Aktuelle Ergebnisse der parasitologischen Grundlagenforschung, Seminar; 2 st. Egbert Tannich und MitarbeiterInnen	X	X
04.622	Klinik der Tropenkrankheiten Vorlesung, 1 st WS 2002/03: Manfred Dietrich, Christoph Manegold, Ute Lippert WS 2003/04: Gerd-Dieter Burchard, Christian Meyer, Hinrich Sudeck	X	X
04.824	Immunmechanismen bei Infektionserkrankungen 2st. Achim Hoerauf (bis SS 2003)	X	X
04.827	Zelluläre und Molekulare Immunologie 2st. Bernhard Fleischer und MitarbeiterInnen	X	X
41.030	Immunologie für Mediziner Vorlesung, 1 st. Bernhard Fleischer, Friedrich Haag, Thorsten Krieger, Friedrich Nolte	X	
04.828	Immunologisches Literaturseminar 1st. Bernhard Fleischer und MitarbeiterInnen	X	X
04.829	Seminar über aktuelle Probleme der Immunologie 1st. Bernhard Fleischer und MitarbeiterInnen	X	X
04.830	Einführung in die Immunologie für Mediziner Ort und Zeit n.V. Bernhard Fleischer	X	X

<b>Nr.</b>	<b>Fachbereich Medizin</b>	<b>WS</b>	<b>SS</b>
04.831	Immunologisches Praktikum 14 tg., n.V. Bernhard Fleischer und MitarbeiterInnen	X	X
	Mechanismen der Signaltransduktion und Regulation der Genexpression in Eukaryoten (Seminar) 2 st. Martin Wiese, Volker Heussler, Arne von Bonin	X	X
<b>Nr.</b>	<b>Fachbereich Biologie</b>	<b>WS</b>	<b>SS</b>
14.407	Organisationsformen im Tierreich 6 st (je 1,5 -2 st) Iris Bruchhaus, Eva Liebau, Kai Lüersen, Norbert Brattig (seit WS 2003/2004)	X	X
14.423	Molekulare Parasitologie (Seminar) 2 st. Rolf D. Walter, Eva Liebau (seit WS 2003/2004)	X	—
14.425	Einführung in die Protozoologie (unter Berücksichtigung freilebender und parasitischer Protozoen sowie Einzeller als Krankheitserregern bei Mensch und Tier mit praktischen Übungen) Vorlesung, 2 st Justus Schottelius	—	X
14.429 (WS 2001)	Spezielle Protozoologie: Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger bei Mensch und Tier mit aktuellem Stand der protozoologischen Forschung (mit mikroskopischen Übungen) 2 st. Justus Schottelius	X	—
	Einführung in die medizinische Entomologie Vorlesung, 2 st. Andreas Krüger, Rolf Garms	X	—
14.460	Parasitologie Aufbaupraktikum, 6 st Norbert Brattig, Michael Säftel, Gunnar Strote (Aufbaustudium Zoologie)	—	X (bis SS 2002)
14.480	Anleitung zu wissenschaftlichen Arbeiten tägl. ganztägig n.V. Rolf D. Walter u.a.	X	X
<b>Nr.</b>	<b>Fachbereich Chemie</b>	<b>WS</b>	<b>SS</b>
00455	Biochemie I für Studenten der Biochemie, Biologie und Chemie Vorlesung, 3 st Joachim Clos und andere Dozenten der Biochemie	X	—
00456	Biochemie II für Studenten der Biochemie, Biologie und Chemie Vorlesung, 3 st Joachim Clos und andere Dozenten der Biochemie	—	X
00.471	Biochemische Analytik für Studenten der Biochemie, Biologie und Chemie Vorlesung, 2 st Joachim Clos und andere Dozenten der Biochemie	—	X
00.474	Molekularbiologie I für Studenten der Biochemie, Biologie und Chemie Vorlesung, 1 st Joachim Clos	X	—

## Training for Physicians Fortbildungsveranstaltungen des BNI für Mediziner

### **09. Februar 2002**

2. Tag der Reisegesundheits  
ganztägige Fortbildung für Ärzte.  
Gemäß §34c der Approbationsordnung als  
AiP-Ausbildungsveranstaltung zugelassen.

### **01. April 2002**

Beginn des dreimonatigen Diplomkurses für  
Tropenmedizin (siehe S.120/122).

### **21. August 2002**

Ärztliche Fortbildungsveranstaltung  
„Update HIV-Infektion – Neuigkeiten vom Welt-AIDS-  
Kongress in Barcelona“.

### **15. Februar 2003**

3. Tag der Reisegesundheits  
ganztägige Fortbildung für Ärzte.  
Gemäß §34c der Approbationsordnung als  
AiP-Ausbildungsveranstaltung zugelassen.

### **01. April 2003**

Beginn des dreimonatigen Diplomkurses für  
Tropenmedizin (siehe S.120/122).

### **25. Juni 2003**

Ärztliche Fortbildungsveranstaltung:  
„SARS – Klinik, Diagnostik und Management  
von Verdachtsfällen“.

### **10. Dezember 2003**

Tropenmedizinisches Seminar für  
Internisten und Allgemeinmediziner zum Thema  
„Fieber nach Auslandsaufenthalt“.

---

# Seminar Programme

## Seminarprogramm

## Seminar Programme Seminarprogramm 2002-2003

### 2002

**Prof. Aileen M. Marty, M.D.**

Pathology and Emerging Infections  
F. Edward Hebert School of Medicine  
Bethesda, Maryland, USA  
„Biological Warfare and Terrorism: The Clinical Course  
and Pathology of Anthrax“ (08.01.02)

**Dr. Christoph Hölscher**

Forschungszentrum Borstel  
Zentrum für Medizin und Biowissenschaften  
„IL-12p40-related cytokines in infectious diseases“  
(18.01.02)

**Dr. Ivo Tews**

Biochemiezentrum Heidelberg (BZH), Heidelberg  
„Recombinant expression of malarial proteins for  
x-ray crystallography“ (03.04.02)

**Dr. Ulrich Schaible**

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin  
„From Phagosomes to Mice: New Aspects of the host  
responses in tuberculosis“ (26.04.02)

**Dr. Gerd Pluschke**

Tropeninstitut Basel  
„Molekulare Epidemiologie der  
Meningokokken-Meningitis in Nord-Ghana“ (27.05.02)

**Dr. Jochen Hühn**

Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin  
„Identification and characterization of new, highly  
potent regulatory T cell subsets“ (31.05.02)

**Dr. Edgar Schmitt**

Institut für Immunologie, Universität Mainz  
„Humane regulatorische T-Zellen: Entwicklung und  
funktionelle Eigenschaften“ (14.06.02)

**Dr. Sem Saeland**

Schering-Plough Laboratory for Immunological  
Research, Dardilly, Frankreich  
„Novel C-type lectine to probe the function of subsets  
of dendritic cells“ (19.06.02)

**Dr. Sigrid Roberts**

Oregon Health Science University, USA  
„The polyamine pathway in *Leishmania donovani*:  
characterization of null mutants and overproducers“  
(12.07.02)

**PD Dr. med. Gunther Hartmann**

Abt. für klinische Pharmakologie,  
Klinikum der Universität Münschen  
„Die plasmazytoide dendritische Zelle: funktionelle und  
molekulare Analyse der Schlüsselzelle immunstimulato-  
rischer pG-DNA“ (09.09.02)

**Dr. Thomas Hanke**

Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford  
„Anti-HIV T cell responses stimulated by DNA and  
recombinant modified vaccinia virus Ankara in humans“  
(09.10.02)

**PD Dr. Bertram Müller-Myhsok**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg  
„Von Plausibilitäten zu Parasiten und zurück“ (14.10.02)

**PD Dr. Joachim Clos**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg  
„Use of complementation genetics in *Leishmania* spp:  
examples and outlook“ (21.10.02)

**Dr. Barbara Ebert**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg  
„Das 6. Forschungsrahmenprogramm der EU“ (28.10.02)

**Prof. Dr. Reinhold Förster**

Medizinische Hochschule Hannover  
„A chemocentric view of lymphocyte and dendritic cell  
migration“ (05.11.02)

**Dr. Dunja Bruder**

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung,  
Braunschweig  
„Tolerance and autoimmunity: Lessons from TCR  
transgenic mouse models“ (11.11.02)

**PD Dr. Stephan M. Huber**

Universität Tübingen, Abteilung für Physiologie, Tübingen  
„Kanäle in *Plasmodium*-infizierten Erythrozyten“  
(22.11.02)

**Dipl.-Ing. Stefan Pfeiffer**

Zentrale Mikroskopie, Universität Kiel  
„Die Kombination von Licht- (CLSM) und Elektronenmi-  
kroskopie (TEM) zur Visualisierung zellulärer und sub-  
zellulärer Strukturen anhand von Kryopräparationstech-  
niken“ (25.11.02)

**Prof. Dr. Oliver Liesenfeld**

Freie Universität Berlin  
„Organspezifische Immunantworten gegen die orale  
Infektion mit *Toxoplasma gondii* – vom Darm zum  
Gehirn“ (06.12.02)

## 2003

**Dr. Solveig Moré**

Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford  
 „Immunoisolation and analysis of T cell signal transduction complexes“ (06.01.03)

**Dr. Uwe Ritter**

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin, Erlangen  
 „Analyse der Antigenpräsentation bei der experimentellen Leishmaniose“ (09.01.03)

**Prof. Dr. Matthias Rarey**

Zentrum für Bioinformatik, Hamburg  
 „Innovative Methoden für das computergestützte Wirkstoffdesign“ (13.01.03)

**Dr. Hinrich Sudeck**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Klinische Abteilung  
 „Erfahrungsbericht aus Ghana“ (14.01.03)

**Prof. Dr. Andrew Torda**

Zentrum für Bioinformatik, Hamburg  
 „Protein force fields – mixing optimisation, optimism, blind faith and empiricism“ (20.01.03)

**Dr. Jörg Blessmann**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin  
 „Amöbiasis in Vietnam“ (23.01.03)

**Prof. Dr. Stefan Kurtz**

Zentrum für Bioinformatik, Hamburg  
 „Efficiently solving large scale matching problems on biosequence databases“ (27.01.03)

**Dr. Vincent Deubel**

Institut Pasteur, Unité de Biologie des Infections Virales Emergentes, Lyon  
 „A hamster model for the study of Nipah virus encephalitis and of its prevention“ (29.01.03)

**Dr. Norbert Becker**

Aktionsgemeinschaft zur Bekämpfung der Schnakenplage e.V., Waldsee  
 „Biologische Bekämpfung von Stechmücken als Lästlinge und Vektoren gefährlicher Krankheiten“ (03.02.03)

**Dr. Carsten Lüder**

Universität Göttingen, Abteilung für Bakteriologie  
 „Modulation von Wirtszellfunktionen durch *Toxoplasma gondii*: Diverse Strategien zur intrazellulären Überlebenssicherung“ (10.02.03)

**Dr. Olaf Bossinger**

Institut für Genetik der Universität Düsseldorf  
 „Analyse der Epithelbildung im *Caenorhabditis elegans* Embryo: Einsatz von RNAi, einer Methode der „reversen“ Genetik“ (17.02.03)

**Dr. Lars Hviid**

Centre for Medical Parasitology, Copenhagen  
 „Pregnancy-associated malaria – new understanding of an old mystery“ (03.03.03)

**PD Dr. Ulrich Schubert**

Universität Erlangen, Institut für Virologie  
 „Proteasom-Inhibitoren, ein neues Konzept für die antivirale Therapie“ (24.03.03)

**Dr. Mo Klinkert**

Universität Tübingen  
 „Variant surface antigen genes implicated in pregnancy-associated malaria“ (31.03.03)

**Dr. Barbara Ebert**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg  
 „Das Marie-Curie Stipendienprogramm der EU“ (14.04.03)

**PD Dr. Peter Borowski**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Abteilung für Virologie, Hamburg  
 „Inhibition der Flaviviridae NTPase/helicase durch „Ring-Expanded Nucleosida“ (REN´s). Eine neue Klasse antiviraler Substanzen“ (28.04.03)

**Dr. Meral Esen**

Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin  
 „Transfection of human dendritic Cells by Nucleofection – new tool for specific antigen delivery and functional modification“ (12.05.03)

**Prof. Dr. Herbert Schmitz**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Abteilung für Virologie, Hamburg  
 „Identifizierung und Diagnostik von SARS Coronavirus“ (19.05.03)

**Dr. Stephan Ehrhardt**

Institut für Tropenmedizin, Medizinische Fakultät, Charité, Humboldt-Universität Berlin  
 „Untersuchungen zur Malaria bei Kindern in Nord-Ghana“ (26.05.03)

**Prof. Dr. Werner Apt**

Universität Chile, Santiago de Chile  
 „Chagas Disease in Chile with reference to the South Cone Program to interrupt the vector transmission“ (23.06.03)



**Dr. Stefan Martin**

Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Dermatologie, Freiburg  
„Mechanisms of CD8+ T cell-induced contact hypersensitivity: T cell migration and suppression of CD4+ T cells“ (30.06.03)

**Dr. Etienne Pays**

Université Libre de Bruxelles, Biologie moléculaire – Parasitologie moléculaire  
„Identification of the trypanosome lytic factor of human serum, and mechanism of resistance to it in *Trypanosoma rhodesiense*“ (03.07.03)

**Dr. Subhash Vasudevan**

Novartis Institute for Tropical Diseases Pte Ltd., Singapur  
„The interdomain region of dengue 2 NS5 is a protein interaction hot spot“ (04.07.03)

**Dr. Wolf Splettstößer**

Sanitätsakademie der Bundeswehr, für Mikrobiologie, München  
„Anwendung der Durchflußzytometrie in der mikrobiologischen Forschung und Diagnostik seltener Infektionskrankheiten“ (06.08.03)

**Dr. B. Ravindran**

Regional Medical Research Centre, Division of Immunology, Bhubaneswar, India  
„Natural History of Human Filariasis – an immunological perspective“ (19.08.03)

**Dr. Matthias Gunzer**

German Research Centre for Biotechnology (GBF), Braunschweig  
„The dynamics of antigen presentation in vitro and in vivo“ (25.08.03)

**Dr. Volker Heussler**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, AG Malaria, Hamburg  
„Digital-konfokales Mikroskop“ (27.08.03)

**Dr. Markus Engstler**

Ludwig-Maximilians-Universität, München  
„Trafficking of lipid-anchored proteins – what can we learn from the trypanosome surface coat?“ (01.09.03)

**Dr. Jörg Nitschke**

Médecins sans frontières  
„Buruli-Ulcus – Erfahrungen in der chirurgischen Behandlung“ (16.09.03)

**Dr. Michael Schreiber**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Virologie, Hamburg  
„Die Bedeutung der N-Glycosylierung für die Infektiosität des HIV-1“ (13.10.03)

**Dr. Inke König**

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck  
„Gruppensequentielles Studiendesign“ (16.10.03)

**Dr. Gabriele Pradel**

Weill Medical College of Cornell University, New York  
„A novel multi-domain adhesion protein family in *Plasmodium falciparum* gametocytes“ (20.10.03)

**Dr. Christian Doerig**

Wellcome Centre for Molecular Parasitology, Glasgow  
„Of *Plasmodium* cell proliferation, protein kinases, and the search for novel antimalarials“ (28.10.03)

**Dr. Barbara Ebert**

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin  
„Material Transfer Agreements“ (03.11.03)

**Dr. Benjamin Mordmüller**

Institut für Tropenmedizin, Tübingen  
„Protein-processing events that mediate lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation“ (10.11.03)

**Dr. Erik Vassella**

Institute of Cell Biology, University Bern  
„How trypanosomes sense their environment“ (17.11.03)

**Prof. Dr. Michael Boshart**

Universität München  
„Signalling of *Trypanosoma brucei* differentiation“ (24.11.03)

**Dr. Helga Meisel**

Charité, Berlin  
„Hantaviren in Mitteleuropa: Molekularvirologie, Epidemiologie und Klinik“ (05.12.03)

**Dr. Karen Streng**

Universität Bremen  
„Siglecs auf Monozyten und Makrophagen: Welche Rolle spielen Lektine für das Immunsystem?“ (08.12.03)

**Dr. Andreas Dotzauer**

Universität Bremen  
„Hepatitis A-Virus contra Immunsystem: Die Bedeutung von IgA bei einer Hepatitis A-Virusinfektion und die Blockade des Interferonsystems durch HAV“ (15.12.03)

**Prof. Dr. Tadeusz Kulikowski**

Institut für Biochemie und Biophysik, Warschau  
„Antiviral agents – some recent developments“ (16.12.03)

**Dr. med. Matthias Frank**

Weill Medical College of Cornell University, New York  
„Analysis of var gene expression in field and laboratory strains of *Plasmodium falciparum*“ (22.12.03)

---

# **Symposia and Meetings**

## **Symposien und Arbeitstreffen**

## Symposia

### 2002

August 29<sup>th</sup> - 31<sup>st</sup>, 2002

#### Expert meeting

##### „Proteins of the redox metabolism as targets for the development of new drugs against malaria and other protozoan infections“

European Commission COST Action B9

Meeting organizers: Rolf D. Walter, Luise Krauth-Siegel, Eva Liebau, Sylke Müller

Chairman of the COST B9 Action: Fred Opperdoes

#### Session 1: Redox metabolism and validation of potential drug targets

*C.H. Williams (Ann Arbor, USA):* “Catalytic mechanism of the high molecular weight thioredoxin reductase”

*Heiner Schirmer (Heidelberg, Germany):* “Glutathione reductase: structure and inhibition”

*Katja Becker-Brandenburg (Gießen, Germany):* “Thioredoxin and glutaredoxin in *Plasmodium falciparum*”

*Sylke Müller (Dundee, UK):* “Validation of thioredoxin reductase as a drug target in *Plasmodium falciparum*”

*Sandra Oza (Dundee, UK):* “The synthesis of trypanothione as a potential drug target”

*Leopold Flohe (Braunschweig, Germany):* “Tryparedoxin and tryparedoxin peroxidase”

*Daniel Dive (Lille, France):* “Superoxide dismutase in *Plasmodium*”

*Fred Opperdoes (Brussels, Belgium):* “Identification of a potential glycosomal ascorbate peroxidase gene in *Trypanosoma brucei*”

#### Session 2: Detoxification and drug resistance

*Paul J. Thornalley (Colchester, UK):* “The glyoxalase system. Glyoxalase I inhibitors as antitumor (and antimalarial) agents”

*Luise Krauth-Siegel (Heidelberg, Germany):* “The glyoxalase system in trypanosomatids”

*Eva Liebau (Hamburg, Germany):* “Glutathione dependent detoxification processes in *Plasmodium*”

*Marc Ouellette (Quebec, Canada):* “Drug resistance related to thiol metabolism”

*Iris Bruchhaus (Hamburg, Germany):* “Metronidazole resistance in *Entamoeba* (including aspects of the redox metabolism in anaerobic protozoa)”

*Graham Coombs (Glasgow, UK):* “The thioredoxin system of *Trichomonas vaginalis*”

#### Session 3: Target structures, drug design and screening

*Koen Augustyns (Antwerps, Belgium):* “Trypanothione as target in the design of anti-trypanosoma and antileishmanial agents”

*Ken T. Douglas (Manchester, UK):* “Design of trypanothione reductase inhibitors”

*Elisabeth Davioud-Charvet (Lille, France):* “Naphthoquinones as inhibitors of trypanothione reductase”

*Christof Werner (Marburg, Germany):* “Structure of the *P. falciparum* glutamate dehydrogenase”

*Narimantas Cenas (Vilnius, Lithuania):* “Antiplasmodial activity of nitroaromatic and quinoidal compounds”

*C.W. Jefford (Geneva, Switzerland):* “Artemisinin and derivatives”

November 29<sup>th</sup> 2002

**Symposium “Klinische Forschung”  
anlässlich der Verabschiedung von Prof. Dr. Manfred Dietrich,  
Leiter der Klinischen Abteilung von 1976-2002**

- *T.M. Fliedner (Universität Ulm): „Knochenmarkversagen und Stammzelle“*
- *P. Carter (University of North Carolina, Raleigh, USA):  
„Germfree Biology – basic and clinical research“*
- *P. Heidt (TNI Institut, Reijswijk, Niederlande):  
„Gnotobiotic Project Group EORTC – european scientific collaboration“*
- *R. Arnold (Charité – Universitätsmedizin Berlin):  
„Knochenmarktransplantation – Infektionsprophylaxe vor 30 Jahren und heute“*
- *H. Rasche (Zentralkrankenhaus Jürgenstraße, Bremen): „Hämostase und Infektion“*
- *P. Nawroth (Universität Heidelberg): „Endothelzelle und Infektion“*
- *P. Kern (Universität Ulm): „Zytokine und Malaria“*
- *H. Schmitz (BNI): „Zytokine und hämorrhagisches Fieber“*
- *I. Waase (BNI): „Knochenmark und HIV“*
- *C. Manegold (BNI): „Hepatitis-Reaktivierung bei HIV“*
- *M. Vogel (BNI): „Integration von Psychologen im Tropenkrankenhaus“*
- *R. Bialas (ehem. Präsident der Ärztekammer Hamburg):  
„Entwicklung und Aufgaben der Ethik-Kommission der Ärztekammer und der  
Medizinischen Fakultät Hamburg“*
- *M. Dietrich (BNI): „Malaria Pathophysiologie: Rückblick und Ausblick“*



Abschiedsvorlesung von Prof. Dietrich  
Farewell lecture of Prof. Dietrich

## 2003

May 13<sup>th</sup>/14<sup>th</sup>, 2003

### **Körber Symposium**

#### **HIV-Vaccine: Future Challenges**

Organization: Paul Racz and Klara Tenner-Racz

The meeting was dedicated to the 15th anniversary of the Körber Laboratory at the Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine. It was a satellite symposium of the 9th German and 14th Austrian AIDS Congress in Hamburg.

#### **Welcome and Introduction**

Bernhard Fleischer, Director BNI

Roland Salchow, Staatsrat Behörde für Wissenschaft und Forschung, Hamburg

Nikolaus Besch, Körber-Stiftung, Hamburg

Paul Racz, Organizer, BNI

#### **Speakers**

*Luc Montagnier (Paris):* „From HIV Discovery to a Prospective of Control of the AIDS Epidemic“

*Robert Gallo (Baltimore):* „From Studies of HIV Pathogenesis to Concepts for Preventive HIV Vaccine“

*Yves Levy (Paris):* „From Preventive to Therapeutic HIV Vaccine: The ANRS Program“

*Dan Barouch (Boston):* „High Frequency of Stereotypic Viral Escape from Dominant SIV Epitop-specific CTL in DNA Vaccinated Rhesus Monkeys.“

*Thomas Lehner (London):* „Innate and Adaptive Mucosal Immunity in Protection against HIV Infection“

*Andrew McMichael (Oxford):* „Antiviral T Cell Response in Humans – Dominance, Escape and Vaccines“

*Klara Tenner-Racz (Hamburg):* „Vaccine-elicited Immunity at the portal of Entry Early during Tonsillar SIV Model Infection“

*Martin Markowitz (New York):* „Adjunctive Immunisation Combined with HAART in the Treatment of Primary HIV-1 Infection“

*Brigitte Autran (Paris):* „Rationale, First Results and Prospects of Therapeutic Immunisation against HIV“

*Frances Gotch (London):* „Eliciting HIV-specific Cell Mediated Immune Responses with Vaccines“

*Dominique Emilie (France):* „Interferon alpha Stimulates the Primary Anti-HIV Antibody Response“

*Hans Wolf (Regensburg):* „HIV Vaccine Development in a European Perspective“

*Jörn Schmitz (Boston):* „The Roles of Cellular and Humoral Immunity in Controlling SIV Replication in Vivo“

*Manfred Dierich (Innsbruck):* „HIV and Complement: a Friendly Relationship as Basis of Virulence“

*Mika Popovic (Baltimore):* „Persistence of Viral Structural Proteins in Germinal Centers of Lymph Nodes in Absence of Virus Replication in HIV-1 Infected Patients“

*David Klatzmann (Paris):* „Novel Genetic Vaccines“

*Gianni Pozzi (Siena):* „Mucosal Vaccine Delivery by Recombinant Gram-positive Bacteria“

---

## Meetings of Cooperative Scientific Projects Arbeitstreffen im Rahmen von Verbundprojekten

January 19<sup>th</sup>/20<sup>th</sup>, 2002  
September 26<sup>th</sup>/27<sup>th</sup>, 2002

**EU Consortium „SIV/HIV vaccines:  
Detecting efficacy and explaining inefficacy“ (DETEC)**

Coordination: Paul Racz; Department of Pathology

**Partners:**

- *Christiane Stahl-Hennig*, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
- *Ralph M Steinman*, Rockefeller University, New York, USA
- *Klaus Überla*, Ruhr-University Bochum
- *Ralf Ignatius*, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- *Gudmundur Georgsson*, University of Iceland, Reykjavik, Iceland
- *Manfred P. Dierich*, Institute of Hygiene and Social Medicine, Innsbruck, Austria
- *Carlo Baroni*, University “La Sapienza”, Roma, Italy
- *Marco Baggiolini*: Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, Switzerland

March 20<sup>th</sup>, 2002  
September 26<sup>th</sup>/27<sup>th</sup>, 2002  
December 6<sup>th</sup>, 2003

**EU Consortium „Mucosal Vaccines against human and  
Simian Immunodeficiency Virus based on Dendritic Cells“ (MUVADEN)**

Coordination: Paul Racz; Department of Pathology

**Partners:**

- *Christiane Stahl-Hennig*, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
- *Ralph M Steinman*, Rockefeller University, New York, USA
- *Klaus Überla*, Ruhr-University Bochum
- *Ralf Ignatius*, Charité - University Medicine Berlin
- *Gudmundur Georgsson*, University of Iceland, Reykjavik, Iceland
- *Gianni Pozzi*, University of Siena, Italy
- *Manfred P. Dierich*, Institute of Hygiene and Social Medicine, Innsbruck, Austria
- *Carlo Baroni*, University “La Sapienza”, Rome, Italy
- *Marco Baggiolini*: Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, Switzerland

February 10<sup>th</sup>/11<sup>th</sup>, 2002

**EU Consortium “Antibiotic targeting of Wolbachia endosymbiotic bacteria as a new  
approach to the treatment of filarial infection and disease” (WOLBACHFIL)**

Coordination: Achim Hörauf, Department of Helminthology\*

**Partners:**

- Tropical Medical Research Station Kumba, Cameroon
- University of Science and Technology, Kumasi, Ghana
- Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom
- Leiden University Medical Center, The Netherlands
- University of Indonesia at Jakarta

\*since 09/2003: University of Bonn





---

# Staff Activities

## Aktivitäten der Mitarbeiter

## Staff Activities Aktivitäten der Mitarbeiter

### Prof. Ohene Adjei

*Tropical Medicine Section*

#### **Invited Lecturer**

International Congress on Chemotherapy, Durban, South Africa (06/2003)

### Dr. med. habil. Peter Borowski

*Medical Microbiology Section*

Habilitation, University of Hamburg, Faculty of Medicine (12/2002)

#### **Invited Lecturer**

University of Maryland, Baltimore, USA (09/2002)

NABI Biopharmaceuticals, Rockville, USA (09/2002)

Polish Academy of Sciences (PAS), Warsaw, Poland (10/2002, 2/2002 and 11/2003)

MOST Beijing, People's Republic of China (07/2003)

#### **Teaching**

Virology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

### PD Dr. Norbert Brattig

*Tropical Medicine Section*

Venia legendi, Faculty of Biology, University of Hamburg, 07/2003

#### **Teaching**

Parasitology and Zoology, Faculty of Biology, University of Hamburg

### Dr. Minka Breloer

*Medical Microbiology Section*

#### **Teaching**

Immunology, Faculty of Molecular Biology and Biochemistry, University of Hamburg

### Dr. Gisela Bretzel

*Medical Microbiology Section*

#### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

WHO Temporary Advisor, Evaluation of the National TB Control Programme Ghana (08/2002)

WHO Temporary Advisor, Laboratory Assessment Mission, National Tuberculosis Control Programme Uganda (05/2003)

### PD Dr. Iris Bruchhaus

*Parasitology Section*

#### **Offices and Posts**

Ombudsmann für Fälle wissenschaftlichen Fehlverhaltens; BNI (since 2000)

Strahlenschutzbeauftragte (Abteilung Molekulare Parasitologie), BNI (since 2001)

#### **Invited Lecturer**

Antragskolloquium des DFG-Schwerpunktprogrammes "Life inside cells", Bonn (01/2002)

Charité – Universitätsmedizin Berlin (07/2003)

EC-COST Action B9 Expert Meeting "Proteins of the redox metabolism as targets for the development of new drugs against malaria and other protozoan infections", BNI (08/2002)

Ghent University Hospital, Laboratory of Experimental Cancerology, Belgium (04/2002)

International Meeting on the Cell and Molecular Biology of Parasitic Protoza, Schloss Ringberg am Tegernsee (05/2003)

University of Bonn (04/2002)

University of Greifswald (03/2002)

University of Osnabrück (11/2003)

#### **Teaching**

Zoology/Molecular Biology, Faculty of Biology, University of Hamburg

**Prof. Dr. Gerd Dieter Burchard***Clinical Department (since 12/2002)***Memberships in Committees and Advisory Boards**

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (Treasurer)

Ausschuss „Leitlinienentwicklung“ der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (Coordinator)

Ausschuss „Reisemedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit

Ständige Arbeitsgemeinschaft der Kompetenz- und Behandlungszentren (StAKoB)

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Extraordinary Member)

Scientific Advisory Board, Deutsche Akademie für Flug- und Reisemedizin

Scientific Advisory Board, Forum Reisen und Medizin e.V.

Local Scientific Committee, Forum Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Hamburg (09/2003)

Examination Board, Ärztekammer Hamburg (since 2003)

**Editorial Activities**

Associate Editor, Journal of Travel Medicine (since 2003)

**Invited Lecturer**

4. Forum Reisen und Gesundheit, Internationale Tourismus Börse, Berlin (03/2003)

6. Forum Reisemedizin, Hannover (02/2003)

6. Reisemedizinisches Update für Impfärzte, Potsdam (10/2003)

38. Stuttgarter Kongress für aktuelle Medizin, Bezirksärztekammer Nordwürttemberg (02/2003)

58. Tagung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Nürnberg (09/2003)

XXVIII. Hamburger Medizinisches Symposium, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (11/2003)

Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg (04/2003)

Ärzteverein zu Lübeck e.V. (11/2003)

Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (06/2003)

Ärztekammer Bremen, Fortbildungsveranstaltung zum Thema SARS, Bezirksstelle Bremerhaven (10/2003)

Behörde für Umwelt und Gesundheit, Hamburg,

Schulungsveranstaltungen zum Thema Pockenimpfung für niedergelassene Ärzte (02/2003, 03/2003)

Bund Deutscher Internisten, Berlin, Refresher-Kurs Innere Medizin (03/2003)

Deutscher Verband Technischer Assistenten, MTA-Fortbildung, Hamburg (03/2003)

Fachtagung „Collaboration in Tropical Disease Research“, Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (Koordination), Berlin (03/2003)

Fortbildungsakademie der Ärztekammer Hamburg,

Schulungsveranstaltung für niedergelassene Ärzte zum Thema Pocken (04/2003 and 06/2003)

Hamburger Arbeitsgemeinschaft für Gastroenterologie (09/2003)

Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Lübeck, Reisemedizinische Fortbildung (01/2003)

Reisemedizinisches Symposium, Auswärtiges Amt, Berlin (05/2003)

Medica, Düsseldorf, Fortbildungsveranstaltung zum Thema Malaria (11/2003)

Tag der Reisegesundheit, Reisemedizinisches Zentrum, Hamburg (02/2003)

University of Göttingen (12/2003)

**Teaching**

Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg

**Other**

German Representative, Pox Training Course “Train the trainer”, WHO and CDC, Geneva, Switzerland (03/2003)

**Prof. Dr. Dietrich Büttner***Medical Microbiology Section***Invited Lecturer**

Conference on the Eradication of Onchocerciasis, The Carter Centre, Atlanta, USA (01/2002)

Reisemedizinisches Symposium, Auswärtiges Amt, Berlin (05/2003)

Course in Tropical Medicine for Military Physicians, Schiffsmedizinisches Institut der Marine, Kronshagen (11/2003 and 12/2003)

## PD Dr. Joachim Clos

*Parasitology Section*

### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

Hamburger Kommission für Fragen der Gentechnik (2002)

Kommission für Tierversuche der Freien und Hansestadt Hamburg (2001-2002)

### **Invited Lecturer**

Bilateral Seminar on Leishmaniasis, Indian Institute of Chemical Biology, Calcutta (12/2003)

Institute of Cell Biology, Bern, Switzerland, (08/2002)

Institute of Pathology, Indian Council for Medical Research (12/2003)

International Meeting on the Cell and Molecular Biology of Parasitic Protozoa, Schloss Ringberg am Tegernsee (05/2003)

Fachtagung „Collaboration in Tropical Disease Research“, Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (Koordination), Berlin (03/2003)

Zwischenkolloquium DFG Schwerpunktprogramm “Life inside cells”, University of Marburg (05/2003)

### **Chairman**

International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine,

Cell Stress Society International, Quebec, Canada (09/2003)

### **Teaching**

Biochemistry/Molecular Biology, Faculty of Chemistry, University of Hamburg

### **Other**

INSA-DFG Fellowship for Exploratory Visits (12/2003)

## Dr. Ellis Owusu Dabo

*Tropical Medicine Section*

### **Invited Lecturer**

African Genome Conference, Cape Town, South Africa (03/2003)

## Prof. Dr. Manfred Dietrich

*Clinical Department (until 11/2002)*

### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

ADAC Ärztekollegium (since 1999)

Afrika-Kollegium, Hamburg (Chairman)

Board of Directors Joint Clinical Research Centre, Kampala, Uganda (External Advisor since 1996)

EuroSIDA Study Group (National Coordinator)

Gesellschaft für Fortschritte der Inneren Medizin, Köln (10/2002)

Wehrmedizinischer Beirat für das Sanitäts- und das Gesundheitswesen beim Bundesminister der Verteidigung (since 1996)

### **Invited Lecturer**

Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, Thailand (11/2002)

## Dr. Christian Drosten

*Medical Microbiology Section*

### **Scientific Awards**

Preis der Werner Otto Stiftung, Hamburg (12/2003)

### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

Forschungsgruppe Lageerkundung, Bundesministerium des Innern (since 2003)

Scientific Advisory Board on SARS etiology, WHO, Geneva, Switzerland (04/2003)

Scientific Research Advisory Committee on SARS, WHO, Geneva, Switzerland (11/2003)

Scientific Advisory Board on SARS Laboratory Diagnostics, WHO, Geneva, Switzerland (11/2003)

WHO Training Course on SARS Diagnostics, Johannesburg 11/2003 (External Advisor)

**Invited Lecturer**

7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin (02/2003)  
 Annual Meeting, European Network for the Diagnosis of Imported Viral Diseases, Thessalonica, Greece (09/2002)  
 Annual Meeting, European Society for Clinical Infectiology and Microbiology (ESCMID) (05/2003, Key Note Lecture)  
 Annual Meeting, European Society for Chemotherapy, Vienna, Austria (06/2003)  
 Annual Meeting, Asia Pacific Society for Clinical Virology, Kuala Lumpur, Malaysia (12/2003)  
 Forum Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, Hamburg (09/2003)  
 Indo-German Workshop on Tropical Medicine, Indian Medical Research Council, Port Blair, India (02/2002)  
 Italian National Conference on SARS, Ministry of Health, Rome, Italia (11/2003)  
 Meeting on Molecular Diagnostics, University of Seoul, South Korea (12/2003)  
 University of Essen (10/2003)  
 University of Heidelberg (10/2003)  
 University of Tübingen (07/2003)  
 WHO Meeting on SARS, Ministry of Health, Singapore (06/2003)  
 Workshop „Methodische Entwicklungen in der mikrobiologischen Nukleinsäurediagnostik“, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Berlin (07/2002)

**Teaching**

Virology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

**Other**

Mitglied der China-Delegation der Deutschen Forschungsgemeinschaft (06/2003)

**Dr. Stephan Ehrhardt**

*Clinical Department*

**Invited Lecturer**

Ärztchammer Schleswig-Holstein (11/2003)  
 Tropeninstitut Berlin (09/2003)

**Teaching**

Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Berlin

**Dr. Jennifer Evans**

*Tropical Medicine Section*

**Invited Lecturer**

Inauguration of the Ghana College of Physicians and Surgeons (12/2003)

**Prof. Dr. Bernhard Fleischer**

*Medical Microbiology Section*

Professor (C4) for Immunology/Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg  
 Director, Institute for Immunology; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (since 2002)

**Memberships in Committees and Advisory Boards**

Vicepresident, German Society for Tropical Medicine and International Health  
 R & D Expert Group on Bioterrorism, European Commission (since 2001)  
 Advisory Board, Deutsche Gesellschaft für Immunologie (since 1992)  
 Advisory Board, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (since 1995)  
 Advisory Board, Life-Science-Studie, IMTC, Hamburg (2002-2003)  
 Advisory Board, Delegation of Hamburg Senate, Sultanat Oman (2002)  
 Board of Directors, Landesbetrieb Krankenhäuser, Hamburg (since 2000)  
 Evaluation Committee Deutsches Rheumazentrum, Wissenschaftsrat (2003)  
 Program on Infection and Immunity, Helmholtz Gesellschaft (Reviewer 2002)  
 Scientific Advisory Board, Robert-Koch-Institut, Berlin (since 1999)  
 Scientific Advisory Board, Institut für Medizinische Prüfungsfragen, Mainz (since 1991)  
 Scientific Advisory Board, Deutsches Primatenzentrum Göttingen (since 1999)  
 Scientific Advisory Board, Zentrum für Infektionsbiologie, Universität Würzburg (since 2000)  
 The Africa Centre, Talking Africa, London, England (Honorary Member)



### **Editorial Activities**

Editor-in-Chief, Medical Microbiology and Immunology (since 1990)

Editorial Board, International Journal of Medical and Microbiology (since 1997)

Editorial Board, Tropical Medicine and International Health (since 2000)

### **Invited Lecturer**

Cursos de Verano, Universidad Complutense de Madrid, Spain (07/2003)

Department of Biochemistry, Banares Hindu University, Varanasi, India (02/2003)

Department of Biochemistry, School of Life Sciences, Jawaharlal Nehru University, Delhi, India (02/2003)

Department Clinical Pharmacology, Seth G.S. College of Medicine and K.E.M. Hospital, Mumbai, India (02/2003)

Indo-German Workshop on Tropical Medicine, Indian Medical Research Council, Port Blair, India (02/2002)

Jahrestagung, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (05/2003)

Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, Thailand (11/2002)

National Institute of Immunology, Delhi (02/2003)

### **Organizer**

Indo-German Workshop on Tropical Medicine, Indian Medical Research Council, Port Blair, India (02/2002)

Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, Thailand (11/2002)

### **Chairman**

Symposium „Intensified Control of Neglected Diseases“, Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (Koordination), Berlin (12/2003)

### **Other**

Centre for Scientific and Industrial Research, Republic of India (DAAD fellowship, 02/2003)

Delegationsreise Sultanat Oman, Behörde für Umwelt und Gesundheit (2002)

## **Prof. Dr. Rolf Garms**

*Medical Microbiology Section*

### **Invited Lecturer**

Meeting on onchocerciasis vectors elimination activities, WHO/African Programme for Onchocerciasis Control (APOC), Ouagadougou, Burkina Faso (05/2003)

### **Teaching**

Entomology, Faculty of Biology, University of Hamburg

### **Consultancies**

Review and monitoring of onchocerciasis vectors' elimination activities in the Itwara and Mpamba-Nkusi foci in Uganda, (07-09/2003)

Review of onchocerciasis verctors' control and elimination activities in districts Kabarole, Kyenjojo and Kamwenge in Western Uganda (02-03/2003)

Senior Expert Service, Kwame Nkrumah University of Kumasi, Ghana (2002)

## **Dr. med. habil. Stephan Günther**

*Medical Microbiology Section*

Habilitation, Faculty of Medicine, University of Hamburg (12/2003)

### **Scientific Awards**

Preis der Werner Otto Stiftung, Hamburg (12/2003)

*Memberships in Committees and Advisory Boards*

Ad hoc Kommission für virologische Probleme durch Bioterrorismus, Gesellschaft für Virologie, Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (2002)

Arbeitsgruppe Labordiagnostik von bioterroristisch nutzbaren Erregern, Robert-Koch Institut, Berlin (2002)

### **Invited Lecturer**

5th Meeting of the R & D Expert group on countering the effects of biological and chemical terrorism, European Commission, Brussels (11/2003)

11. Klinisch-Mikrobiologisch-Infektologisches Symposium, Berlin (12/2003)

Missionsärztliche Klinik, Würzburg, Ärztliche Fortbildung (03/2003; 05/2003; 10/2003)

Symposium on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Chinesisch-Deutsches Zentrum für Wissenschaftsförderung, Peking (06/2003)

University of Lübeck (10/2003)

### **Teaching**

Virology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

### **Other**

China-Delegation der Deutschen Forschungsgemeinschaft (06/2003)

**Dr. Rosa Herbst***Parasitology Section*

Best Thesis Award 2002, Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

**PD Dr. Volker Heussler***Parasitology Section*

Venia Docenti, University of Bern, Switzerland (November 2002)

**Invited Lecturer**

Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, Halle (03/2002, Keynote speaker)

Forschungszentrum Borstel (11/2003)

Joint Annual Meeting of the German and Dutch Societies for Parasitology, Lübeck-Travemünde (03/2002, Keynote speaker)

**Teaching**

Biochemistry/Molecular Biology, Faculty of Biology, University of Hamburg

**Prof. Dr. Achim Hörauf***Medical Microbiology Section (until 07/2003)*

Appointment as Professor (C4) for Medical Parasitology, Faculty of Medicine, University of Bonn

**Scientific Awards**

Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (10/2002)

**Memberships in Committees and Advisory Boards**

Ärztchamber Hamburg, Sachverständiger bei Widerspruchsverfahren (since 2000)

Fachgruppe Infektionsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, (Chairman since 10/2001)

**Invited Lecturer**

52nd Annual Meeting, Filariasis Research Summit, American Society of Tropical Medicine &amp; Hygiene (ASTMH), Philadelphia, USA (12/2003)

Annual Scientific Review Meeting of Centre for Infectious Diseases, Leiden University Medical Centre, Netherlands (11/2002, Keynote speaker)

Conference on the Eradicability of Onchocerciasis, The Carter Centre, Atlanta, Georgia, USA (01/2002)

Fachtagung "Collaboration in Tropical Disease Research", Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (Koordination), Berlin (03/2003)

Herbsttagung der Sektion Antiparasitäre Chemotherapie, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Günzburg (11/2003)

Indo-German Project, Regional Medical Research Centre, Bhubaneswar, Orissa, India (10/2003)

Indo-German Workshop on Tropical Medicine, Indian Medical Research Council, Port Blair, India (02/2002)

Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg (Festvortrag zur Verleihung des Hauptpreises, 10/2002)

Joint Annual Meeting of the German and Dutch Societies for Parasitology, Lübeck-Travemünde (03/2002)

Norddeutsche Immunologentagung, Forschungszentrum Borstel (11/2002, Keynote speaker)

Symposium „Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin“ INSTAND &amp; DGQML, Berlin (04/2003)

Symposium "Parasitism, Commensalism, Symbiosis – Common Themes, Different Outcome", Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (07/2002, Keynote speaker)

University of Giessen, (05/2002)

University of Jena (03/2003)

University of Marburg (05/2002)

University of Tübingen (12/2002)

Universitätsklinikum Göttingen (11/2003)

Universitätsklinikum Münster (11/2003)

**Organizer**

Workshop Expert Group Infection Immunology, German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM); Dresden (10/2003)

**Chairman**

Conference on the Eradicability of Onchocerciasis, The Carter Centre, Atlanta, Georgia, USA (10/2002)

**Teaching**

Immunology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

**Editorial Board**

Filaria Journal, BioMed Central, UK (since 09/2001)

Parasitology Research (since 12/2002)

### Prof. Dr. Rolf Horstmann

*Tropical Medicine Section*

Professor (C4) for Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg

#### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

Scientific Advisory Board, International Symposium: Functional Genomics of Infectious Diseases and Inflammation, Tübingen (09/2003)

#### **Invited Lecturer**

Graduiertenkolleg, Tierärztliche Hochschule, Hannover (08/2002)

SFB-Seminarreihe, University of Heidelberg (06/2003)

University of Giessen (05/2002)

University of Tübingen (11/2002)

#### **Chairman**

7. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin (02/2003)

International Symposium "Patient-based studies" Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Network Environmental Diseases, Munich (04/2003)

International Symposium "Functional Genomics of Infectious Diseases and Inflammation", NGFN-Network Infection and Inflammation (09/2003)

#### **Teaching**

Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg

### Dr. Tanja Ihle

*Parasitology Section*

Best Thesis Award 2003, Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

### Dr. Thomas Jacobs

*Medical Microbiology Section*

#### **Invited Lecturer**

Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Greifswald (11/2002)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (10/2003)

#### **Teaching**

Immunology, Faculty of Biochemistry and Molecular Biology, University of Hamburg

### PD Dr. Mo Klinkert

*Tropical Medicine Section*

#### **Organizer**

Pregnancy Associated Malaria, European Malaria Vaccine Initiative, Paris, France (09/2003)

#### **Chairman**

PAMVAC Consortium Meeting, Paris, France (01/2003)

### Dr. Andreas Krüger

*Parasitology Section*

#### **Teaching**

Entomology, Faculty of Biology, University of Hamburg

### Dr. Thomas Kruppa

*Tropical Medicine Section*

#### **Invited Lecturer**

West and Central Africa Stakeholder Consultation on CIGAR Systemwide Initiative on Malaria and Agriculture (SIMA), Ibadan, Nigeria (03/2002)

### Dr. Beate Kümmerer

*Medical Microbiology Section*

#### **Teaching**

Virology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

**PD. Dr. Eva Liebau***Parasitology Section***Organizer**

EC-COST Action B9 Expert Meeting “Proteins of the redox metabolism as targets for the development of new drugs against malaria and other protozoan infections”, BNI (08/2002)

**Teaching**

Zoology, Faculty of Biology, University of Hamburg

**Dr. Ute Lippert***Clinical Department***Invited Lecturer**

Ärztchamber Hamburg, Fortbildungsveranstaltung (01/2003 and 02/2003)

Centrum für Reisemedizin, Fachseminar für Ärzte (03/2003 and 06/2003)

Kongress Medizin und Mobilität, Berlin (09/2003)

Informationsveranstaltung für Ärztinnen/Ärzte in Schleswig-Holstein zum Thema Pocken, (04/2003; 05/2003; 06/2003)

Fachklinik Schleswig (05/2003)

**Dr. Kai Lüersen***Parasitology Section***Teaching**

Zoology, Faculty of Biology, University of Hamburg

**Dr. Christoph Manegold***Clinical Department***Invited Lecturer**

44. Seminar für ärztliche Fort- und Weiterbildung, Westerland/Sylt (2003)

Akademie für Rettungsdienst und Gefahrenabwehr der Landesfeuerwehrschule, Hamburg (09/2003)

Ärztchamber Hamburg, Fortbildungsveranstaltung (02/2003)

Niedergelassene Gastroenterologen, Hamburg (2002)

Symposium Klinische Forschung, BNI (11/2002)

Tag der Reisegesundheit, Reisemedizinisches Zentrum, Hamburg (02/2002)

University of Göttingen (2002)

**Teaching**

Parasitology and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg

**Organizer**

9. Deutscher und 14. Österreichischer AIDS-Kongress, Hamburg (05/2003)

**PD Dr. Jürgen May***Tropical Medicine Section***Memberships in Committees and Advisory Boards**

Data Safety Monitoring Board, Hospital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabon (10/2003)

Arbeitsgruppe Malaria-Therapie der Sektion „Antiparasitäre Chemotherapie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

**Invited Lecturer**

7. Deutscher Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Berlin

Experten-Workshop Malaria, Roche, Spitzungsee (01/2002)

Herbsttagung der Sektion „Antiparasitäre Chemotherapie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (11/2003)

Medica, Düsseldorf (11/2003)

**Chairman**

Parasitosen/Tropenkrankheiten, 7. Deutscher Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin Berlin (03/2003)

Herbsttagung der Sektion „Antiparasitäre Chemotherapie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (11/2003)

**Teaching**

Faculty of Medicine, University of Hamburg

Seminar on Tropical Medicine, Charité Berlin

Tropical Medicine, Humboldt University, Berlin

### Prof. Dr. Christian Meyer

*Tropical Medicine Section*

#### **Invited Lecturer**

Annual Meeting, Deutsche Audiologen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (10/2002)  
Inauguration of the Ghana College of Physicians and Surgeons (12/2003)  
Medica, Düsseldorf (11/2003)  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (08/2002 and 11/2002)  
ZGilead AINS-Symposium, Krankenanstalten Bethel, Bielefeld (01/2002)

#### **Editorial Activities**

Editorial Board, Tropical Medicine and International Health, (since 2001)

#### **Teaching**

Bundeswehrkurse, Schiffahrtsmedizinisches Institut der Marine, Kiel (12/2002)  
Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

### Prof. Dr. Paul Racz

*Tropical Medicine Section*

#### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

Steering Committee, Kompetenznetzwerk HIV/AIDS (2001)

#### **Chairman and Organizer**

Honorary Presidency, 9th German and 14th Austrian AIDS Congress, Hamburg (05/2003)  
19th European Congress of Pathology, Ljubljana (09/2003)  
Körper Symposium, BNI (05/2003)

#### **Invited Lecturer**

Conference on Vaccine Development and Innovative Therapy Concepts, International AIDS Vaccine Initiative, Berlin (10/2003)

#### **Teaching**

Immunology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

### Prof. Dr. Herbert Schmitz

*Medical Microbiology Section*

#### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

Council, European Society for Clinical Virology  
Fachstab Seuchenschutz, Freie und Hansestadt Hamburg

#### **Invited Lecturer**

4. Workshop der Fachgruppe „Mikrobielle Systematik, Populationsgenetik, Epidemiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Wernigerode (11/2002)  
Behörde für Umwelt und Gesundheit, Hamburg, Schulungsveranstaltung für niedergelassene Ärzte zum Thema Pocken (02/2003, 03/2003)  
Canadian Science Center for Human and Animal Health, Winnipeg, Canada (09/2002)  
Fachtagung „Collaboration in Tropical Disease Research“, Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (Koordination), Berlin (03/2003)  
Herbsttagung Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V., Berlin (09/2002)  
Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden (06/2002)  
Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie (03/2003)  
Joint meeting of the Society for General Microbiology Clinical Virology Group, the European Society for Clinical Virology and the European Society for Veterinary Virology, London, United Kingdom, (01/2002)  
FEMS Supported Symposium: Laboratory Diagnosis of Emerging Infections, Ohrid, Macedonia, (05/2002)  
Fortbildungsakademie der Ärztekammer Hamburg, Schulungsveranstaltungen zum Thema Pockenimpfung für niedergelassene Ärzte (04/2003 and 06/2003)  
Laboratoire Jean Mérieux, Lyon, France (03/2002)  
Medizinische Gesellschaft Mainz e.V. (01/2002)  
Reisemedizinisches Symposium, Auswärtiges Amt, Berlin (05/2003)  
Tag der Reisegesundheit, Reisemedizinisches Zentrum, Hamburg (02/2002)  
Uganda Virus Research Institute, Entebbe, Uganda (01/2002)

#### **Advisor**

Bundesregierung Österreich, Sicherheitslabore (07/2002)

#### **Teaching**

Virology, Faculty of Medicine, University of Hamburg

**Prof. Dr. Justus Schottelius***Parasitology Section***Teaching**

Protozoology, Faculty of Biology, University of Hamburg

Medical Parasitology, MTA School, General Hospital St. Georg, Hamburg

**Dr. Michael Schreiber***Medical Microbiology Section***Chairman**

Jahrestagung, Deutsche Gesellschaft für Virologie, Erlangen (03/2002)

Jahrestagung, Deutsche Gesellschaft für Virologie, Berlin (03/2003)

**Invited Lecturer**

Robert-Koch-Institut, Berlin (09/2002, 09/2003)

Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund (06/2002)

Conference on Vaccine Development and Innovative Therapy Concepts, International AIDS Vaccine Initiative, Berlin (10/2003)

Charité-Universitätsmedizin Berlin (10/2003)

Freie Universität Berlin (11/2003)

**Dr. Hinrich Sudeck***Clinical Department***Memberships in Committees and Advisory Boards**

Ärztchamber Niedersachsen und Hamburg, Prüfer für Tropenmedizin (10/2002)

Beirat Hamburgische AG Sonographie in der Inneren Medizin (12/2003)

Fachbereichsrat, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (11/2002)

Kammerversammlung der Ärztekammer, Hamburg (12/2002)

Kommission Atemschutz, BG Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (02/2003)

Sachverständiger, Arbeitsgruppe 5.1 „Arbeitsaufenthalt im Ausland“ des Ausschusses Arbeitsmedizin,

Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaft, Sankt Augustin (07/2003)

AG Arbeitsaufenthalt im Ausland, Bundesgenossenschaft Chemie Köln (10/2003)

**Invited Lecturer**

12th International Symposium on Tropical Surgery, Deutsche Gesellschaft für Tropenchirurgie, Hamburg (05/2003)

Amalie-Sieveking Hospital (10/2003)

Ärztchamber Nordrhein (10/2003)

Behörde für Umwelt und Gesundheit, Hamburg, Gesundheitsgespräch (06/2003)

Tag der Reisegesundheit, Reisemedizinisches Zentrum, Hamburg (02/2003)

Workshop Reisemedizin, Ärztekammer Niedersachsen (01/2003 and 02/2003)

Tagung Wehrmedizinischer Beirat für das Sanitäts- und das Gesundheitswesen beim Bundesminister der Verteidigung (09/2003)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Ethikseminar (06/2003)

University of Göttingen (11/2003)

**Other**

Member of WHO field team in Ebola outbreak, Democratic Republic Congo (02/2003)



## Prof. Dr. Egbert Tannich

### *Parasitology Section*

Professor (C4) for Molecular Parasitology / Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg

### **Memberships in Committees and Advisory Boards**

Evaluation Committee, „Sonderforschungsbereich 544“, University of Heidelberg, Germany

Evaluation Committee „GenoMik“, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bonn (09/2003)

Scientific Advisory Board, Kompetenznetz Pathogenomik im Nationalen Genomforschungsnetz (since 2002)

Quality Assessment Commission, Ringversuche Parasitologie (since 2003)

### **Invited Lecturer**

7. Deutscher Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin Berlin (03/2003)

Conference on amoebiasis and the biology of *Entamoeba histolytica*, Agra, India (02/2002, Keynote speaker)

DFG-Schwerpunktprogramm „Neue Vakzinierungsstrategien“, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin (11/2002)

EMBO workshop on “Pathogenesis of amoebiasis: from genomics to disease”, Institute Pasteur, Paris, France (05/2003, Keynote speaker)

Forschungszentrum Borstel (09/2003)

Jahrestagung, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (04/2002)

Meeting on Mitochondrial Protozoan Genome Projects, Sanger Centre, Cambridge, England (05/2002)

Tag der Reisemedizin, Institut für Tropenmedizin, Berlin (08/2002)

Tag der Reisegesundheit, Reisemedizinisches Zentrum, Hamburg (02/2003)

University of Tübingen (11/2002)

### **Organizer and Chairman**

Conference on amoebiasis and the biology of *Entamoeba histolytica*, Agra, India (02/2002)

EMBO workshop on “Pathogenesis of amoebiasis: from genomics to disease”, Institute Pasteur, Paris, France (05/2003)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (04/2002)

Joint Annual Meeting of the German and Dutch Societies for Parasitology, Lübeck-Travemünde (03/2002)

### **Editorial activities**

Molecular and Biochemical Parasitology

Parasitology International

Protist

Parasitology Research

Pathogenomik

### **Teaching**

Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Hamburg

## Dr. Klara Tenner-Racz

### *Tropical Medicine Section*

### **Invited Lecturer**

Conference on Vaccine Development and Innovative Therapy Concepts, International Aids Vaccine Initiative, Berlin (10/2003)

### **Chairman and Organizer**

Honorary Presidency, 9th German and 14th Austrian AIDS Congress, Hamburg (05/2003)

Körper Symposium, BNI (05/2003)

**Prof. Dr. Rolf D. Walter***Parasitology Section***Memberships in Committees and Advisory Boards**

EC-COST Action B9, Chemotherapy of Protozoal Infections (European Commission, since 1998)

Management Committee COST Action B22, European Commission, Brussels (since 2003)

**Organizer**

3. DGP/DSP Satellites Meeting: "Strategies for the discovery and development of new antiparasitic drugs", Lübeck-Travemünde (2002)

EC-COST Action B9 Expert Meeting: Proteins of the redox metabolism as targets for the development of new drugs against malaria and other protozoan infections, BNI (2002)

**Editorial Activities**

Editor, Tropical Medicine &amp; International Health: A European Journal (since 1996)

Editorial Board, Molecular and Biochemical Parasitology (since 1986)

Editorial Board, Journal of Parasitic Diseases (since 1998)

**Teaching**

Parasitology, Faculty of Biology, University of Hamburg (since 1998)

**PD Dr. Arne von Bonin***Medical Microbiology Section (until 11/2003)***Invited Lecturer**

Forschungszentrum Borstel (03/2002)

MEDAC, Wedel (08/2002)

EACTS Meeting, Monte Carlo, Monaco (09/2002)

European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Monterotondo, Italy (06/2003)

**Teaching**

Immunology, Faculty of Medicine/Biochemistry, University of Hamburg

**Dr. Martin Wiese***Parasitology Section***Invited Lecturer**

University of Hamburg, Faculty of Chemistry, Hamburg (05/2002)

INSA-DFG Calcutta, India (12/2003)

Axxima Pharmaceuticals AG, München (05/2003)

International Meeting on the Cell and Molecular Biology of Parasitic Protoza, Schloss Ringberg am Tegernsee (05/2003)

**Teaching**

Biochemistry/Molecular Biology, Faculty of Chemistry, University of Hamburg

**Other**

INSA-DFG fellowship for Exploratory Visits (12/2003)



---

# **Publications 2002-2003**

## **Publikationen 2002-2003**

## Publications 2002

### Book chapters and Monographs

Breloer M, Moré SH and von Bonin A (2002). Eukaryotic heat shock proteins (HSP) as activators of the immune system. In: *Cytokines and Colony Stimulating Factors*. Körholz D and Kiess W (Eds.). Humana Press.

Fischer P and Büttner DW (2002). The epidemiology of onchocerciasis and the long term impact of existing control strategies on this infection. In: *World Class Parasites Vol. 5: The Filaria*. Klei T and Rajan T (Eds.). Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London: 43-57.

Fleischer B (2002). CD26 (Dipeptidylpeptidase IV). In: *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. Meyers RA (Eds.). Wiley, New York.

Heussler V (2002). Parasite survival strategies and host cell transformation. In: *World Class Parasites*. McKeever D and Dobbelaere D (Eds.). Kluwer Academic Publishers, Boston.

Hoerauf A (2002). Immune effectors important in protective resistance. In: *World Class Parasites: The filariae*. Klei T and Rajan TV (Eds.). Kluwer Academic Press, New York: pp. 109-25.

Roeder T and Bruchhaus I (2002). Virtual Northern Blot. In: *Analysing gene expression. A handbook of, methods, possibilities and pitfalls*. Lorkowski S and Cullen P (Eds.). Wiley-VCH, Weinheim, New York: 260-66.

### Reviews

Borowski P, Niebuhr A, Schmitz H, Hosmane RS, Bretner M, Siwecka MA and Kulikowski T (2002). NTPase/helicase of Flaviviridae: inhibitors and inhibition of the enzyme. *Acta Biochim Pol* 49(3): 597-614.

Borowski P, Schalinski S and Schmitz H (2002). Nucleotide triphosphatase/helicase of hepatitis C virus as a target for antiviral therapy. *Antiviral Res* 55(3): 397-412.

Hoerauf A, Adjei O and Buttner DW (2002). Antibiotics for the treatment of onchocerciasis and other filarial infections. *Curr Opin Investig Drugs* 3(4): 533-7.

Hoerauf A and Brattig N (2002). Resistance and susceptibility in human onchocerciasis—beyond Th1 vs. Th2. *Trends Parasitol* 18(1): 25-31.

Wallin RP, Lundqvist A, More SH, von Bonin A, Kiessling R and Ljunggren HG (2002). Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol* 23(3): 130-5.

### Peer-reviewed articles

Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, Schmitz H and Preiser W (2002). Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? *Med Microbiol Immunol* 190(4): 199-202.

Aziz M and Bretzel G (2002). Use of a standardised checklist to assess peripheral sputum smear microscopy laboratories for tuberculosis diagnosis in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 6(4): 340-9.

Barouch DH, Santra S, Tenner-Racz K, Racz P, Kuroda MJ, Schmitz JE, Jackson SS, Lifton MA, Freed DC, Perry HC, Davies ME, Shiver JW and Letvin NL (2002). Potent CD4+ T cell responses elicited by a bicistronic HIV-1 DNA vaccine expressing gp120 and GM-CSF. *J Immunol* 168(2): 562-8.

Blessmann J, Buss H, Nu PA, Dinh BT, Ngo QT, Van AL, Alla MD, Jackson TF, Ravdin JI and Tannich E (2002). Real-Time PCR for Detection and Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in Fecal Samples. *J Clin Microbiol* 40(12): 4413-17.

Blessmann J and Tannich E (2002). Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 347(17): 1384.

Blessmann J, Van Linh P, Nu PA, Thi HD, Muller-Myhsok B, Buss H and Tannich E (2002). Epidemiology of amoebiasis in a region of high incidence of amebic liver abscess in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 66(5): 578-83.

Borowski P, Lang M, Haag A, Schmitz H, Choe J, Chen HM and Hosmane RS (2002). Characterization of imidazo[4,5-d]pyridazine nucleosides as modulators of unwinding reaction mediated by West Nile virus nucleoside triphosphatase/helicase: evidence for activity on the level of substrate and/or enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 46(5): 1231-9.

Brattig NW, Lepping B, Timmann C, Buttner DW, Marfo Y, Hamelmann C and Horstmann RD (2002). *Onchocerca volvulus*-exposed persons fail to produce interferon-gamma in response to *O. volvulus* antigen but mount proliferative responses with interleukin-5 and IL-13 production that decrease with increasing microfilarial density. *J Infect Dis* 185(8): 1148-54.

- Breloer M, More SH, Osterloh A, Stelter F, Jack RS and Bonin Av A (2002). Macrophages as main inducers of IFN-gamma in T cells following administration of human and mouse heat shock protein 60. *Int Immunol* 14(11): 1247-53.
- Bruchhaus I, Roeder T, Lotter H, Schwerdtfeger M and Tannich E (2002). Differential gene expression in *Entamoeba histolytica* isolated from amoebic liver abscess. *Mol Microbiol* 44(4): 1063-72.
- Charlier N, Leyssen P, Paeshuyse J, Drosten C, Schmitz H, Van Lommel A, De Clercq E and Neyts J (2002). Infection of SCID mice with Montana Myotis leukoencephalitis virus as a model for flavivirus encephalitis. *J Gen Virol* 83(Pt 8): 1887-96.
- Colebunders R, Mariage JL, Coche JC, Pirenne B, Kempinaire S, Hantson P, Van Gompel A, Niedrig M, Van Esbroeck M, Bailey R, Drosten C and Schmitz H (2002). A Belgian traveler who acquired yellow fever in the Gambia. *Clin Infect Dis* 35(10): e113-6.
- Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H and Gunther S (2002). Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 40(7): 2323-30.
- Drosten C, Minnak D, Emmerich P, Schmitz H and Reinicke T (2002). Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. *J Clin Microbiol* 40(3): 1122-3.
- Drosten C, Panning M, Gunther S and Schmitz H (2002). False-negative results of PCR assay with plasma of patients with severe viral hemorrhagic fever. *J Clin Microbiol* 40(11): 4394-5.
- Estes JD, Keele BF, Tenner-Racz K, Racz P, Redd MA, Thacker TC, Jiang Y, Lloyd MJ, Gartner S and Burton GF (2002). Follicular dendritic cell-mediated up-regulation of CXCR4 expression on CD4 T cells and HIV pathogenesis. *J Immunol* 169(5): 2313-22.
- Etemad-Moghadam B, Rhone D, Steenbeke T, Sun Y, Manola J, Gelman R, Fanton JW, Racz P, Tenner-Racz K, Axthelm MK, Letvin NL and Sodroski J (2002). Understanding the basis of CD4(+) T-cell depletion in macaques infected by a simian-human immunodeficiency virus. *Vaccine* 20(15): 1934-7.
- Fischer P, Schmetz C, Bandi C, Bonow I, Mand S, Fischer K and Buttner DW (2002). Tunga penetrans: molecular identification of *Wolbachia* endobacteria and their recognition by antibodies against proteins of endobacteria from filarial parasites. *Exp Parasitol* 102(3-4): 201-11.
- Fischer P, Wibowo H, Pischke S, Rückert P, Liebau E, Ismid I and Supali T (2002). PCR-based detection and identification of the filarial parasite *Brugia timori* from Alor island, Indonesia. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 96: 809-21.
- Flohe L, Budde H, Bruns K, Castro H, Clos J, Hofmann B, Kansal-Kalavar S, Krumme D, Menge U, Plank-Schumacher K, Sztajer H, Wissing J, Wylegalla C and Hecht HJ (2002). Tryparedoxin peroxidase of *Leishmania donovani*: molecular cloning, heterologous expression, specificity, and catalytic mechanism. *Arch Biochem Biophys* 397(2): 324-35.
- Giess R, Holtmann B, Braga M, Grimm T, Muller-Myhsok B, Toyka KV and Sendtner M (2002). Early onset of severe familial amyotrophic lateral sclerosis with a SOD-1 mutation: potential impact of CNTF as a candidate modifier gene. *Am J Hum Genet* 70(5): 1277-86.
- Graefe SE, Wiesgigl M, Gaworski I, Macdonald A and Clos J (2002). Inhibition of HSP90 in *Trypanosoma cruzi* Induces a Stress Response but No Stage Differentiation. *Eukaryot Cell* 1(6): 936-43.
- Hegasy GA, Manuelian T, Hogasen K, Jansen JH and Zipfel PF (2002). The molecular basis for hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II: point mutations in the factor H coding sequence block protein secretion. *Am J Pathol* 161(6): 2027-34.
- Hellberg A, Nowak N, Leippe M, Tannich E and Bruchhaus I (2002). Recombinant expression and purification of an enzymatically active cysteine proteinase of the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *Protein Expr Purif* 24(1): 131-7.
- Hellwage J, Jokiranta TS, Friese MA, Wolk TU, Kampen E, Zipfel PF and Meri S (2002). Complement C3b/C3d and cell surface polyanions are recognized by overlapping binding sites on the most carboxyl-terminal domain of complement factor H. *J Immunol* 169(12): 6935-44.



- Herbst R, Ott C, Jacobs T, Marti T, Marciano-Cabral F and Leippe M (2002). Pore-forming polypeptides of the pathogenic protozoon *Naegleria fowleri*. *J Biol Chem* 10: 10.
- Heussler VT, Rottenberg S, Schwab R, Kuenzi P, Fernandez PC, McKellar S, Shiels B, Chen ZJ, Orth K, Wallach D and Dobbelaere DA (2002). Hijacking of host cell IKK signalosomes by the transforming parasite *Theileria*. *Science* 298(5595): 1033-6.
- Hoerauf A, Kruse S, Brattig NW, Heinzmann A, Mueller-Myhsok B and Deichmann KA (2002). The variant Arg110Gln of human IL-13 is associated with an immunologically hyper-reactive form of onchocerciasis (sowda). *Microbes Infect* 4(1): 37-42.
- Ignatius R, Tenner-Racz K, Messmer D, Gettie A, Blanchard J, Luckay A, Russo C, Smith S, Marx PA, Steinman RM, Racz P and Pope M (2002). Increased macrophage infection upon subcutaneous inoculation of rhesus macaques with simian immunodeficiency virus-loaded dendritic cells or T cells but not with cell-free virus. *J Virol* 76(19): 9787-97.
- Jacobs T, Graefe SE, Niknafs S, Gaworski I and Fleischer B (2002). Murine malaria is exacerbated by CTLA-4 blockade. *J Immunol* 169(5): 2323-9.
- Korten S, Volkmann L, Saeftel M, Fischer K, Taniguchi M, Fleischer B and Hoerauf A (2002). Expansion of NK cells with reduction of their inhibitory Ly-49A, Ly-49C, and Ly-49G2 receptor-expressing subsets in a murine helminth infection: contribution to parasite control. *J Immunol* 168(10): 5199-206.
- Krnajski Z, Gilberger TW, Walter RD, Cowman AF and Muller S (2002). Thioredoxin reductase is essential for the survival of *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages. *J Biol Chem* 277(29): 25970-5.
- Kummerer BM and Rice CM (2002). Mutations in the yellow fever virus nonstructural protein NS2A selectively block production of infectious particles. *J Virol* 76(10): 4773-84.
- Laszlo A, Rahmann M, Espinal M, Raviglione M et al. (2002). Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994 - 1998. *Int J Tuberc Lung Dis*(Sep; 6(9)): 748 - 56.
- Liebau E, Bergmann B, Campbell AM, Teesdale-Spittle P, Brophy PM, Luersen K and Walter RD (2002). The glutathione S-transferase from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 124(1-2): 85-90.
- Ludolfs D, Schilling S, Altenschmidt J and Schmitz H (2002). Serological differentiation of infections with dengue virus serotypes 1 to 4 by using recombinant antigens. *J Clin Microbiol* 40(11): 4317-20.
- Meierjohann S, Walter RD and Muller S (2002). Glutathione synthetase from *Plasmodium falciparum*. *Biochem J* 363(Pt 3): 833-38.
- Meierjohann S, Walter RD and Muller S (2002). Regulation of intracellular glutathione levels in erythrocytes infected with chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Biochem J* 368(Pt 3): 761-8.
- Meri T, Jokiranta TS, Hellwage J, Bialonski A, Zipfel PF and Meri S (2002). *Onchocerca volvulus* microfilariae avoid complement attack by direct binding of factor H. *J Infect Dis* 185(12): 1786-93.
- Meyer CG, Amedofu GK, Brandner JM, Pohland D, Timmann C and Horstmann RD (2002). Selection for deafness? *Nat Med* 8(12): 1332-3.
- Meyer CG, May J, Arez AP, Gil JP and Do Rosario V (2002). Genetic diversity of *Plasmodium falciparum*: asexual stages. *Trop Med Int Health* 7(5): 395-408.
- Meyer CG, May J, Luty AJ, Lell B and Kremsner PG (2002). TNF alpha-308A associated with shorter intervals of *Plasmodium falciparum* reinfections. *Tissue Antigens* 59(4): 287-92.
- Meyer H, Perrichot M, Stemmler M, Emmerich P, Schmitz H, Varaine F, Shungu R, Tshioko F and Formenty P (2002). Outbreaks of disease suspected of being due to human monkeypox virus infection in the democratic republic of congo in 2001. *J Clin Microbiol* 40(8): 2919-21.
- Minczuk M, Piwowarski J, Papworth MA, Awiszus K, Schalinski S, Dziembowski A, Dmochowska A, Bartnik E, Tokatlidis K, Stepień PP and Borowski P (2002). Localisation of the human hSuv3p helicase in the mitochondrial matrix and its preferential unwinding of dsDNA. *Nucleic Acids Res* 30(23): 5074-86.

- More S, Breloer M, Fentz A, Fleischer B and Von Bonin A (2002). 'Ignorance' of Antigen-Specific Murine CD4+ and CD8+ T Cells is Overruled by Lipopolysaccharide and Leads to Specific Induction of IFN- $\gamma$ . *Scand J Immunol* 55(4): 329-35.
- Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J and Sanger R (2002). A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 20(7-8): 1157-62.
- Parsons LM, Brosch R, Cole ST, Somoskovi A, Loder A, Bretzel G, Van Soolingen D, Hale YM and Salfinger M (2002). Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol* 40(7): 2339-45.
- Pischke S, Buttner DW, Liebau E and Fischer P (2002). An internal control for the detection of *Onchocerca volvulus* DNA by PCR-ELISA and rapid detection of specific PCR products by DNA Detection Test Strips. *Trop Med Int Health* 7(6): 526-31.
- Polzer S, Dittmar MT, Schmitz H and Schreiber M (2002). The N-linked glycan g15 within the V3 loop of the HIV-1 external glycoprotein gp120 affects coreceptor usage, cellular tropism, and neutralization. *Virology* 304(1): 70-80.
- Preikschat P, Gunther S, Reinhold S, Will H, Budde K, Neumayer HH, Kruger DH and Meisel H (2002). Complex HBV populations with mutations in core promoter, C gene, and pre-S region are associated with development of cirrhosis in long-term renal transplant recipients. *Hepatology* 35(2): 466-77.
- Roth WK, Weber M, Buhr S, Drosten C, Weichert W, Sireis W, Hedges D and Seifried E (2002). Yield of HCV and HIV-1 NAT after screening of 3.6 million blood donations in central Europe. *Transfusion* 42(7): 862-8.
- Roth WK, Weber M, Petersen D, Drosten C, Buhr S, Sireis W, Weichert W, Hedges D and Seifried E (2002). NAT for HBV and anti-HBc testing increase blood safety. *Transfusion* 42(7): 869-75.
- Rottenberg S, Schmuckli-Maurer J, Grimm S, Heussler VT and Dobbelaere DA (2002). Characterization of the bovine I $\kappa$ B kinases (IKK) $\alpha$  and IKK $\beta$ , the regulatory subunit NEMO and their substrate I $\kappa$ B $\alpha$ . *Gene* 299(1-2): 293-300.
- Saint Andre A, Blackwell NM, Hall LR, Hoerauf A, Brattig NW, Volkmann L, Taylor MJ, Ford L, Hise AG, Lass JH, Diaconu E and Pearlman E (2002). The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness. *Science* 295(5561): 1892-5.
- Satoguina J, Mempel M, Larbi J, Badusche M, Loliger C, Adjei O, Gachelin G, Fleischer B and Hoerauf A (2002). Antigen-specific T regulatory-1 cells are associated with immunosuppression in a chronic helminth infection (onchocerciasis). *Microbes Infect* 4(13): 1291-300.
- Schmitz H, Kohler B, Laue T, Drosten C, Veldkamp PJ, Gunther S, Emmerich P, Geisen HP, Fleischer K, Beersma MF and Hoerauf A (2002). Monitoring of clinical and laboratory data in two cases of imported Lassa fever. *Microbes Infect* 4(1): 43-50.
- Silva Junior FP, Veyl FZ, Clos J and De Simone SG (2002). Molecular modeling approaches for determining gene function: application to a putative poly-A binding protein from *Leishmania amazonensis* (LaPABP). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(3): 335-41.
- Sobotka I, Bartsch K, Schafer P, Weitzel T, Schottelius J, Kock N and Laufs R (2002). In vitro activity of polyoxin D and nikkomycin Z against *Encephalitozoon cuniculi*. *Parasitol Res* 88(5): 451-3.
- Stahl-Hennig C, Steinman RM, Ten Haaf P, Uberla K, Stolte N, Saeland S, Tenner-Racz K and Racz P (2002). The simian immunodeficiency virus deltaNef vaccine, after application to the tonsils of Rhesus macaques, replicates primarily within CD4(+) T cells and elicits a local perforin-positive CD8(+) T-cell response. *J Virol* 76(2): 688-96.
- Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, O'Sullivan E, Schneider C, Adam A, Weitner L, Kuhlmann B, Hoffmann C, Fenske S, Aries PS, Degen O, Eggers C, Petersen H, Haag F, Horst HA, Dalhoff K, Mocklinghoff C, Cammack N, Tenner-Racz K and Racz P (2002). Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *Aids* 16(11): 1479-87.
- Supali T, Ismid IS, Ruckert P and Fischer P (2002). Treatment of *Brugia timori* and *Wuchereria bancrofti* infections in Indonesia using DEC or a combination of DEC and albendazole: adverse reactions and short-term effects on microfilariae. *Trop Med Int Health* 7(10): 894-901.

Supali T, Wibowo H, Ruckert P, Fischer K, Ismid IS, Purnomo, Djuardi Y and Fischer P (2002). High prevalence of *Brugia timori* infection in the highland of Alor Island, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 66(5): 560-5.

Thorsen I, Polzer S and Schreiber M (2002). Infection of cells expressing CXCR4 mutants lacking N-glycosylation at the N-terminal extracellular domain is enhanced for R5X4-dualtropic human immunodeficiency virus type-1. *BMC Infect Dis* 2(1): 31.

Vieth S, Manegold C, Drosten C, Nippraschk T and Gunther S (2002). Sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus genotype G isolated in Germany. *Virus Genes* 24(2): 153-6.

Waldvogel AS, Zakher A, Guionaud CT, Fernandez P and Heussler VT (2002). Regulation of bovine IL-12R beta 2 subunit mRNA expression in bovine lymph node cells. *Gene* 289(1-2): 61-7.

Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E, Speidel N, Manegold C, Fischer HP, Pfeifer U and Pietsch T (2002). c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. *Mod Pathol* 15(2): 125-36.

Willhoelt U, Buss H and Tannich E (2002). The Abundant Polyadenylated Transcript 2 DNA Sequence of the Pathogenic Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica* Represents a Nonautonomous Non-Long-Terminal-Repeat Retrotransposon-Like Element Which Is Absent in the Closely Related Nonpathogenic Species *Entamoeba dispar*. *Infect Immun* 70(12): 6798-804.

Williams SA, Laney SJ, Bierwert LA, Saunders LJ, Boakye DA, Fischer P, Goodman D, Helmy H, Hoti SL, Vasuki V, Lammie PJ, Plichart C, Ramzy RM and Ottesen EA (2002). Development and standardization of a rapid, PCR-based method for the detection of *Wuchereria bancrofti* in mosquitoes, for xenomonitoring the human prevalence of bancroftian filariasis. *Ann Trop Med Parasitol* 96 Suppl 2: 41-6.

Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, Genov N, Buck F, Borowski P and Weber W (2002). The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*: characterization of the protein and molecular cloning of the gene. *J Biol Chem* 277(13): 11042-9.

Winkelmann J, Muller-Myhsok B, Wittchen HU, Hock B, Prager M, Pfister H, Strohle A, Eisensehr I, Dichgans M, Gasser T and Trenkwalder C (2002). Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol* 52(3): 297-302.

### Other publications

Bretzel G (member of writing committee), APHL, CDC, IUATLD, KNCV, RIT and WHO (2002). External Quality Assessment for AFB Smear Microscopy. Washington, DC, Association of Public Health Laboratories.

Fischer P (2002). Lymphatic Filariasis (Book Review). *Trends in Parasitology*(48): 48.

Fleischer B (2002). Editorial—alliances against malaria in Africa. *Int J Med Microbiol* 291(8): 585-6.

Manegold C (2002). [The effectiveness of HAART. Good planning assures long-term success]. *MMW Fortschr Med* 144 Suppl 1: 4-6.

Meyer CG and May J (2002). Infektionserreger als biologische Waffen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37(9): 538-46.

Rott R and Fleischer B (2002). Bekämpfung tropischer Infektionskrankheiten. *Leopoldina Nachrichten* 55: 1-2.

## Publications 2003

### Book Chapters and Monographs

Bialek R, Burchard G, Grobusch MP and Bienzle U (2003). Therapie: Malaria tertiana. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Bialek R, Grobusch MP, Burchard G and Bienzle U (2003). Therapie: Besonderheiten bei Kindern. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Burchard G (2003). Rattenbissfieber. In: Dermatologische Infektiologie. Plettenberg A and Meigel W (Eds.). Thieme, Stuttgart; Blackwell Wissenschafts-Verlag.

Burchard G (2003). Rickettsiosen. In: Dermatologische Infektiologie. Plettenberg A and Meigel W (Ed.). Thieme, Stuttgart; Blackwell Wissenschafts-Verlag.

Burchard G, Bialek R, Grobusch MP and Bienzle U (2003). Therapie: unkomplizierte Malaria tropica. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Burchard G and Grobusch MP (2003). Komplizierte Malaria tropica. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Burchard G and Grobusch MP (2003). Malaria quartana. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Burchard G, Grobusch MP and Bienzle U (2003). Reisende mit Begleitkrankheiten. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Burchard G and Reisinger E (2003). Differenzialdiagnose. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Drosten C (2003). Detection of SARS-Coronavirus in the LightCycler by RT-PCR. In: Rapid Cycle Real-Time PCR-Methods and Applications. Wittwer C, Hahn M and Kaul K (Eds.). Springer, Heidelberg.

Drosten C (2003). Diagnostic Tests. In: SARS Reference 10-2003. Kamps BS and Hoffmann C (Eds.). Flying Publishers (Amedeo Group), 2nd Edition October 2003.

Drosten C (2003). Virology of SARS Coronavirus. In: SARS Reference 10-2003. Kamps BS and Hoffmann C (Eds.). Flying Publishers (Amedeo Group), 3rd Edition October 2003.

Grobusch MP and Burchard G (2003). Malaria tertiana. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Grobusch MP and Burchard G (2003). Unkomplizierte Malaria tropica. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Grobusch MP, Burchard G, Bialek R and Bienzle U (2003). Therapie: komplizierte Malaria tropica. In: Malaria - Grundlagen und klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston.

Hemmer C, Reisinger E and May J (2003). Wirtsabwehr und Immunität. In: Malaria - Grundlagen und Klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen.

Jelinek T, Löscher T, May J, Meyer CG and Nothdurft H-D (2003). Tropeninfektionen. In: Die Infektiologie. Adam D, Doerr H, Link H and Lode H (Eds.). Springer Verlag, Berlin.

May J (2003). Impfstoffentwicklung. In: Malaria - Grundlagen und Klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston 1. Auflage 2003.

May J (2003). Parasitologie und Epidemiologie. In: Malaria - Grundlagen und Klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston 1. Auflage 2003.

May J (2003). Pathogenese. In: Malaria - Grundlagen und Klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston 1. Auflage 2003.

May J and Meyer CG (2003). Vorsorge für Reisende in tropische Länder. In: Die Infektiologie. Adam D, Doerr H, Link H and Lode H (Eds.). Springer Verlag, Berlin.

May J, Reisinger E and Hemmer C (2003). Pathogenitäts- und Schutzfaktoren. In: Malaria - Grundlagen und Klinische Praxis. Knobloch J (Ed.). UNI-MED Science, Bremen - London - Boston 1. Auflage.

Meyer CG and May J (2003). Tropische Infektionskrankheiten. In: Gesundheit und beruflicher Auslandsaufenthalt - Risiken, Vorsorge, Versorgung und Absicherung. Weißensee Verlag, Berlin 1. Auflage 2003.

Scholze H and Tannich E (2003). Histolysain and other Entamoeba cysteine endopeptidases. In: Handbook of Proteolytic Enzymes. Barrett A (Ed.). Academic Press, Orlando, Florida 2. Auflage: 588-90.

Sobottka I, Schmetz C and Schottelius J (2003). Microsporidia. In: Textbook-Atlas of Intestinal Infections in AIDS. Dionisio D (Ed.). Springer, Mailand, Berlin, Heidelberg: 305-24.

Steinman RM, Granelli-Piperno A, Pope M, Trumppheiler C, Ignatius R, Arrode G, Racz P and Tenner-Racz K (2003). The interaction of immunodeficiency viruses with dendritic cells. In: Dendritic Cells and Virus Infection. Steinkasserer A (Ed.). Springer, New York: 1-30.

Tannich E (2003). Entamoeba histolytica. In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Darei G, Handermann M, Hinz E and Sonntag H-G (Eds.). Springer, Berlin 2. Auflage: 209-11.

von Bonin A and Breloer M (2003). Eukaryotic Hsp60: a „danger signal“ for T and natural killer cells. In: Heat Shock Proteins and Inflammation. Van Eden W (Ed.). Birkhäuser, Basel.

### Reviews

Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H and Gunther S (2003). Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. Antiviral Res 57(1-2): 61-87.

Drosten C, Preiser W, Gunther S, Schmitz H and Doerr HW (2003). Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. Trends Mol Med 9(8): 325-7.

Hoerauf A (2003). Control of filarial infections: not the beginning of the end, but more research is needed. Curr Opin Infect Dis 16(5): 403-10.

Hoerauf A, Buttner DW, Adjei O and Pearlman E (2003). Onchocerciasis. Brit Med J 326(7382): 207-10.

May J and Meyer CG (2003). Chemoresistance in falciparum malaria. Trends Parasitol 19(10): 432-5.

Molyneux DH, Bradley M, Hoerauf A, Kyelem D and Taylor MJ (2003). Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. Trends Parasitol 19(11): 516-22.

Muller S, Liebau E, Walter RD and Krauth-Siegel RL (2003). Thiol-based redox metabolism of protozoan parasites. Trends Parasitol 19(7): 320-8.

Schulze zur Wiesch J, Schmitz H, Borowski E and Borowski P (2003). The proteins of the Hepatitis C virus: their features and interactions with intracellular protein phosphorylation. Arch Virol 148(7): 1247-67.

### Peer-reviewed articles

Bente M, Harder S, Wiesgigl M, Heukeshoven J, Gelhaus C, Krause E, Clos J and Bruchhaus I (2003). Developmentally induced changes of the proteome in the protozoan parasite Leishmania donovani. Proteomics 3(9): 1811-29.

Blessmann J, Ali IK, Nu PA, Dinh BT, Viet TQ, Le Van A, Clark CG and Tannich E (2003). Longitudinal Study of Intestinal Entamoeba histolytica Infections in Asymptomatic Adult Carriers. J Clin Microbiol 41(10): 4745-50.

Blessmann J, Binh H, Hung D, Tannich E and Burchard G (2003). Treatment of amoebic liver abscess with metronidazole alone or in combination with ultrasound-guided needle aspiration: a comparative, prospective and randomized study. Trop Med Int Health: 1030-34.

Blessmann J, Le Van A and Tannich E (2003). Hepatic ultrasound in a population with high incidence of invasive amoebiasis: evidence for subclinical, self-limited amoebic liver abscesses. Trop Med Int Health 8(3): 231-3.

Boonacker E, Elferink S, Bardai A, Fleischer B and Van Noorden CJ (2003). Fluorogenic substrate [Ala-Pro]2-cresyl violet but not Ala-Pro-rhodamine 110 is cleaved specifically by DPPIV activity: a study in living Jurkat cells and CD26/DPPIV-transfected Jurkat cells. J Histochem Cytochem 51(7): 959-68.

Borowski P, Deinert J, Schalinski S, Bretner M, Ginalski K, Kulikowski T and Shugar D (2003). Halogenated benzimidazoles and benzotriazoles as inhibitors of the NT-Pase/helicase activities of hepatitis C and related viruses. Eur J Biochem 270(8): 1645-53.

Borowski P and Hartjen P (2003). The inhibition of protein kinase C by hepatitis C virus non-structural protein 3 depends on its conformational status. Cell Mol Biol Lett 8(2A): 576-7.



- Braun N, Marfo Y, Von Gartner C, Burchard GD, Zipfel PF, Browne NE, Fleischer B and Broker BM (2003). CTLA-4 positive T cells in contrast to procalcitonin plasma levels discriminate between severe and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Trop Med Int Health* 8(11): 1018-24.
- Bretner M, Schalinski S, Borowski P and Kulikowski T (2003). 5'-O-fluorosulfonylbenzoyl esters of purine nucleosides as potential inhibitors of NTPase/helicase and polymerase of Flaviviridae viruses. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 22(5-8): 1531-3.
- Bruchhaus I, Loftus BJ, Hall N and Tannich E (2003). The Intestinal Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica* Contains 20 Cysteine Protease Genes, of Which Only a Small Subset Is Expressed during In Vitro Cultivation. *Eukaryot Cell* 2(3): 501-9.
- Bruhn H, Riekens B, Berninghausen O and Leippe M (2003). Amoebapores and NK-lysin, members of a class of structurally distinct antimicrobial and cytolytic peptides from protozoa and mammals: a comparative functional analysis. *Biochem J* 375(Pt 3): 737-44.
- Burchard GD, Ehrhardt S, Mockenhaupt FP, Mathieu A, Agana-Nsiire P, Anemana SD, Otchwemah RN, Abel W and Brattig N (2003). Renal dysfunction in children with uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in Tamale, Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* 97(4): 345-50.
- Burmeister C, Perbandt M, Betzel C, Walter RD and Liebau E (2003). Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of the glutathione S-transferase from *Plasmodium falciparum*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 59(Pt 8): 1469-71.
- Buttner DW, Wanji S, Bazzocchi C, Bain O and Fischer P (2003). Obligatory symbiotic *Wolbachia* endobacteria are absent from *Loa loa*. *Filaria J* 2(1): 10.
- Decker EL, Nehmann N, Kampen E, Eibel H, Zipfel PF and Skerka C (2003). Early growth response proteins (EGR) and nuclear factors of activated T cells (NFAT) form heterodimers and regulate proinflammatory cytokine gene expression. *Nucleic Acids Res* 31(3): 911-21.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H and Doerr HW (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348(20): 1967-76.
- Drosten C, Panning M and Kramme S (2003). Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by Real-Time PCR Using Pan-*Mycobacterium* Primers and a Pair of Fluorescence Resonance Energy Transfer Probes Specific for the *M. tuberculosis* Complex. *Clin Chem* 49(10): 1659-6161.
- Duerr HP, Dietz K, Schulz-Key H, Buttner DW and Eichner M (2003). Density-dependent parasite establishment suggests infection-associated immunosuppression as an important mechanism for parasite density regulation in onchocerciasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97(2): 242-50.
- Fischer P, Boakye D and Hamburger J (2003). Polymerase chain reaction-based detection of lymphatic filariasis. *Med Microbiol Immunol* 192(1): 3-7.
- Fischer P, Bonow I, Buttner DW, Kamal IH and Liebau E (2003). An aspartate aminotransferase of *Wolbachia* endobacteria from *Onchocerca volvulus* is recognized by IgG1 antibodies from residents of endemic areas. *Parasitol Res* 90(1): 38-47.
- Fischer P, Djoha S, Buttner DW and Zipfel PF (2003). Isolation and characterization of the regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase from the filarial parasite *Onchocerca volvulus*. *Mol Biochem Parasitol* 128(1): 33-42.
- Friese MA, Manuelian T, Junnikkala S, Hellwage J, Meri S, Peter HH, Gordon DL, Eibel H and Zipfel PF (2003). Release of endogenous anti-inflammatory complement regulators FHL-1 and factor H protects synovial fibroblasts during rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 132(3): 485-95.
- Graefe SE, Jacobs T, Gaworski I, Klauenberg U, Steeg C and Fleischer B (2003). Interleukin-12 but not interleukin-18 is required for immunity to *Trypanosoma cruzi* in mice. *Microbes Infect* 5(10): 833-9.



Graefe SE, Meyer BS, Muller-Myhsok B, Ruschendorf F, Drosten C, Laue T, Steeg C, Nurnberg P and Fleischer B (2003). Murine susceptibility to Chagas' disease maps to chromosomes 5 and 17. *Genes Immun* 4(5): 321-5.

Grobusch MP, Hanscheid T, Kramer B, Neukammer J, May J, Seybold J, Kun JF and Suttrop N (2003). Sensitivity of hemozoin detection by automated flow cytometry in non- and semi-immune malaria patients. *Cytometry* 55B(1): 46-51.

Gunther A, Grobusch MP, Slevogt H, Abel W and Burchard GD (2003). Myocardial damage in falciparum malaria detectable by cardiac troponin T is rare. *Trop Med Int Health* 8(1): 30-2.

Gutsmann T, Riekens B, Bruhn H, Wiese A, Seydel U and Leippe M (2003). Interaction of amoebapores and NK-lysin with symmetric phospholipid and asymmetric lipopolysaccharide/phospholipid bilayers. *Biochemistry* 42(32): 9804-12.

Haas WH, Breuer T, Pfaff G, Schmitz H, Kohler P, Asper M, Emmerich P, Drosten C, Golnitz U, Fleischer K and Gunther S (2003). Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. *Clin Infect Dis* 36(10): 1254-8.

Hanotte O, Ronin Y, Agaba M, Nilsson P, Gelhaus A, Horstmann R, Sugimoto Y, Kemp S, Gibson J, Korol A, Soller M and Teale A (2003). Mapping of quantitative trait loci controlling trypanotolerance in a cross of tolerant West African N'Dama and susceptible East African Boran cattle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(13): 7443-8.

Hegasy GA, Willhoeft U, Majno SA, Seeberger H, Zipfel PF and Hellwege J (2003). Pig complement regulator factor H: molecular cloning and functional characterization. *Immunogenetics* 27: 27.

Hoerauf A, Mand S, Fischer K, Kruppa T, Marfo-Debrekeye Y, Debrah AY, Pfarr KM, Adjei O and Buttner DW (2003). Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis- depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol* 5: 5.

Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, Buttner M, Marfo-Debrekeye Y, Taylor M, Adjei O and Buttner DW (2003). Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female *Onchocerca* worms. *Microbes Infect* 5(4): 261-73.

Jacobs T, Bruhn H, Gaworski I, Fleischer B and Leippe M (2003). NK-Lysin and Its Shortened Analog NK-2 Exhibit Potent Activities against *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 47(2): 607-13.

Jolodar A, Fischer P, Bergmann S, Buttner DW, Hammerschmidt S and Brattig NW (2003). Molecular cloning of an alpha-enolase from the human filarial parasite *Onchocerca volvulus* that binds human plasmidogen. *Biochim Biophys Acta* 1627(2-3): 111-20.

Kipp W, Bamhuhiiga J, Rubaale T and Buttner DW (2003). Adverse reactions to ivermectin treatment in *Simulium neavei*-transmitted onchocerciasis. *Am J Trop Med Hyg* 69(6): 621-3.

Kloting I, Poetsch M, Muller-Myhsok B, Rjasanowski I, Kerner W and Kloting N (2003). Is there relatedness between maternal lines of Type 1 diabetic patients? *Diabetologia* 46(3): 441-2.

Kramme S, Bretzel G, Panning M, Kawuma J and Drosten C (2003). Detection and quantification of *Mycobacterium leprae* in tissue samples by real-time PCR. *Med Microbiol Immunol* 22: 22.

Kruger A (2003). An alternative protocol for the preparation of the polytene chromosomes of larval *Simulium damnosum* s.l. (Diptera: Simuliidae). *Ann Trop Med Parasitol* 97(6): 657-60.

Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, Laman JD, de Jong T, van Doornum G, Lim W, Ling AE, Chan PK, Tam JS, Zambon MC, Gopal R, Drosten C, van der Werf S, Escriou N, Manuguerra JC, Stohr K, Peiris JS and Osterhaus AD (2003). Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 362(9380): 263-70.

Leyssen P, Drosten C, Panning M, Charlier N, Paeshuyse J, De Clercq E and Neyts J (2003). Interferons, interferon inducers, and interferon-ribavirin in treatment of flavivirus-induced encephalitis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 47(2): 777-82.

Leyssen P, Paeshuyse J, Charlier N, Van Lommel A, Drosten C, De Clercq E and Neyts J (2003). Impact of direct virus-induced neuronal dysfunction and immunological damage on the progression of flavivirus (Modoc) encephalitis in a murine model. *J Neurovirol* 9(1): 69-78.

- Locher CP, Witt SA, Herndier BG, Abbey NW, Tenner-Racz K, Racz P, Kiviat NB, Murthy KK, Brasky K, Leland M and Levy JA (2003). Increased virus replication and virulence after serial passage of human immunodeficiency virus type 2 in baboons. *J Virol* 77(1): 77-83.
- Loggen U, Boden A, Baron H, Schuster H, Tolle R, Netwich U, Dupon C, Muller-Myhsok B and Luft FC (2003). Apolipoprotein B-100 gene mutations and cholesterol control in German patients. *Atherosclerosis* 166(2): 411-2.
- Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Dittrich M, Fischer K, Adjei O and Hoerauf A (2003). Animated documentation of the filaria dance sign (FDS) in bancroftian filariasis. *Filaria J* 2(1): 3.
- Manegold C, Schmiedel S, Chiwakata CB and Dietrich M (2003). Procalcitonin serum levels in tertian malaria. *Malar J* 2(1): 34.
- May J and Meyer CG (2003). Association of *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter variant T76 with age-related plasma chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg* 68(2): 143-6.
- May J and Meyer CG (2003). A synonymous mutation of ancient origin in the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene and assessment of haplotypes. *Blood Cells Mol Dis* 30(1): 144-5.
- McGarry HF, Pfarr K, Egerton G, Hoerauf A, Akue JP, Enyong P, Wanji S, Klager SL, Bianco AE, Beeching NJ and Taylor MJ (2003). Evidence against *Wolbachia* symbiosis in *Loa loa*. *Filaria J* 2(1): 9.
- Mishra RC, Tewari N, Arora K, Ahmad R, Tripathi RP, Tiwari VK, Walter RD and Srivastava AK (2003). DBU-assisted cyclorelease elimination: combinatorial synthesis and gamma-glutamyl cysteine synthetase and glutathione-S-transferase modulatory effect of C-nucleoside analogs. *Comb Chem High Throughput Screen* 6(1): 37-50.
- Muhlberger N, Jelinek T, Behrens R, Gjorup I, Coulaud J, Clerinx J, Puente S, Burchard G, Gascon J, Grobusch MP, Weitzel T, Zoller T, Kollaritsch H, Beran J, Iversen J, Hatz C, Schmid ML, Bjorkman A, Fleischer K, Bisoffi Z, Guggemos W, Knobloch J, Matteelli A, Schulze M, Laferl H, Kapaun A, McWhinney P, Lopez-Velez R, Fatkenheuer G, Kern P, Zieger BW, Kotlowski A, Fry G, Cuadros J and Myrvang B (2003). Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of *falciparum* malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis* 36(8): 990-5.
- Ndjonka D, Da'dara A, Walter RD and Luersen K (2003). *Caenorhabditis elegans* S-adenosylmethionine decarboxylase is highly stimulated by putrescine but exhibits a low specificity for activator binding. *Biol Chem* 384(1): 83-91.
- Ndjonka D, Zou Y, Bi X, Woster P, Walter RD and Luersen K (2003). The activator-binding site of *Onchocerca volvulus* S-adenosylmethionine decarboxylase, a potential drug target. *Biol Chem* 384(8): 1195-201.
- Pfarr KM, Fischer K and Hoerauf A (2003). Involvement of Toll-like receptor 4 in the embryogenesis of the rodent filaria *Litomosoides sigmodontis*. *Med Microbiol Immunol* 192(1): 53-6.
- Rathaur S, Fischer P, Domagalski M, Walter RD and Liebau E (2003). *Brugia malayi* and *Wuchereria bancrofti*: gene comparison and recombinant expression of pi-class related glutathione S-transferases. *Exp Parasitol* 103(3-4): 177-81.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen M-h, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, De Risi J, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TCT, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier RF, Günther S, Osterhaus ADME, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ and Bellini WJ (2003). Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science Express*(1 May 2003).
- Saefel M, Arndt M, Specht S, Volkmann L and Hoerauf A (2003). Synergism of gamma interferon and interleukin-5 in the control of murine filariasis. *Infect Immun* 71(12): 6978-85.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Simon MA, Lifton MA, Lin W, Khunkhun R, Piatak M, Lifson JD, Grosschupff G, Gelman RS, Racz P, Tenner-Racz K, Mansfield KA, Letvin NL, Montefiori DC and Reimann KA (2003). Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 77(3): 2165-73.

Schulz A, Mellenthin K, Schonian G, Fleischer B and Drosten C (2003). Detection, differentiation, and quantitation of pathogenic *Leishmania* organisms by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 41(4): 1529-35.

Sommer A, Rickert R, Fischer P, Steinhart H, Walter RD and Liebau E (2003). A dominant role for extracellular glutathione S-transferase from *Onchocerca volvulus* is the production of prostaglandin D2. *Infect Immun* 71(6): 3603-6.

Stich A, Gunther S, Drosten C, Emmerich P, Dwyer DE, Hueston L, Hetzel W, Kirschner A and Fleischer K (2003). Clinical and laboratory findings on the first imported case of Murray Valley encephalitis in Europe. *Clin Infect Dis* 37(2): e19-21.

Taylor M, Makunde W, McGarry HF, Mand S and Hoerauf A (2003). Doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Trop Med Hyg* 69: 250 (suppl.).

Thye T, Burchard GD, Nilius M, Muller-Myhsok B and Horstmann RD (2003). Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet* 72(2): 448-53.

Timmann C, Abraha RS, Hamelmann C, Buttner DW, Lepping B, Marfo Y, Brattig N and Horstmann RD (2003). Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to *Onchocerca volvulus*. *Br J Dermatol* 149(4): 782-7.

Tiwari VK, Tewari N, Katiyar D, Tripathi RP, Arora K, Gupta S, Ahmad R, Srivastava AK, Khan MA, Murthy PK and Walter RD (2003). Synthesis and antifilarial evaluation of N(1),N(n)-xylofuranosylated diaminoalkanes. *Bioorg Med Chem* 11(8): 1789-800.

Volkman L, Bain O, Saefel M, Specht S, Fischer K, Brombacher F, Matthaei KI and Hoerauf A (2003). Murine filariasis: interleukin 4 and interleukin 5 lead to containment of different worm developmental stages. *Med Microbiol Immunol* 192(1): 23-31.

Volkman L, Fischer K, Taylor M and Hoerauf A (2003). Antibiotic therapy in murine filariasis (*Litomosoides sigmodontis*): comparative effects of doxycycline and rifampicin on *Wolbachia* and filarial viability. *Trop Med Int Health* 8(5): 392-401.

von Bonin A, More SH and Breloer M (2003). Purification of the eucaryotic heat-shock proteins Hsp70 and gp96. *Methods Mol Biol* 215: 193-200.

Wichmann O, Jelinek T, Peyerl-Hoffmann G, Muhlberger N, Grobusch MP, Gascon J, Matteelli A, Hatz C, Laferl H, Schulze M, Burchard G, da Cunha S, Beran J, McWhinney P, Kollaritsch H, Kern P, Cuadros J, Alifrangis M and Gjorup I (2003). Molecular surveillance of the antifolate-resistant mutation I164L in imported African isolates of *Plasmodium falciparum* in Europe: sentinel data from TropNetEurop. *Malar J* 2(1): 17.

Wiese M, Kuhn D and Grunfelder CG (2003). Protein kinase involved in flagellar-length control. *Eukaryot Cell* 2(4): 769-77.

Wiese M, Wang Q and Görcke I (2003). Identification of mitogen-activated protein kinase homologues from *Leishmania mexicana*. *Int. J. Parasitol.* 33(14): 1577-87.

Wolenski M, Cramer SO, Ehrlich S, Steeg C, Fleischer B and von Bonin A (2003). Enhanced activation of CD83-positive T cells. *Scand J Immunol* 58(3): 306-11.

Wolenski M, Cramer SO, Ehrlich S, Steeg C, Grossschupff G, Tenner-Racz K, Racz P, Fleischer B and Von Bonin A (2003). Expression of CD83 in the murine immune system. *Med Microbiol Immunol* 10: 10.

Zhang N, Chen HM, Koch V, Schmitz H, Liao CL, Bretner M, Bhaddi VS, Fattom AI, Naso RB, Hosmane RS and Borowski P (2003). Ring-Expanded („Fat“) Nucleoside and Nucleotide Analogues Exhibit Potent In Vitro Activity against Flaviviridae NTPases/Helicases, Including Those of the West Nile Virus, Hepatitis C Virus, and Japanese Encephalitis Virus. *J Med Chem* 46(19): 4149-64.

Zhang N, Chen HM, Koch V, Schmitz H, Minczuk M, Stepien P, Fattom AI, Naso RB, Kalicharran K, Borowski P and Hosmane RS (2003). Potent inhibition of NTPase/helicase of the West Nile Virus by ring-expanded („fat“) nucleoside analogues. *J Med Chem* 46(22): 4776-89.

Zhang WW, Mendez S, Ghosh A, Myler P, Ivens A, Clos J, Sacks DL and Matlashewski G (2003). Comparison of the A2 gene locus in *Leishmania donovani* and *Leishmania major* and its control over cutaneous infection. *J Biol Chem* 278(37): 35508-15.

### Other publications

Bauer J, Burchard GD, Krämer G and Lösch R (2003). Reisen und Epilepsie. *Z Epileptol* 16: 19-38.

Bormann G, William T, Schulz A, Marsch W and Gaber G (2003). Kutane amerikanische Leishmaniose – Besonderheiten der Diagnostik und Therapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 128(40): 2065-68.

Burchard G (2003). Entamoeba histolytica im Stuhl asymptomatischer Patienten. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1: 13-14.

Burchard G (2003). Fieber nach Tropenaufenthalt. *Flug- und Reisemedizin* 10: 24-36.

Burchard GD and Sudeck H (2003). [Therapy of tropical diseases after returning from travel]. *Internist* 44(5): 633-42.

Drosten C (2003). Report of 1st meeting of SARS scientific research advisory committee (SRAC), ProMedMail. 2003.

Hoerauf A (2003). More research needed to consolidate achievements in filariasis control. *Med Microbiol Immunol* 192(1): 1-2.

Hoerauf A, Mand S and Buttner DW (2003). Doxycyclin zur Therapie der Filariosen - Elimination der Wolbachien, essentiellen bakteriellen Endosymbionten in den Würmern. *Dt. Ärzteblatt* 100: 2383-86.

Horstmann R (2003). Genetik der Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Tuberkulose. *Internist* 44: 1385-93.

Jaeger H, Fleck S and Zeeb H (2003). Zusammenhang zwischen Reisen und dem Gesundheitszustand. *Epidemiologisches Bulletin* 37: 299-301.

Lippert U, Schottelius J and Manegold C (2003). [Disseminated microsporidiosis (Encephalitozoon intestinalis) in a patient with HIV infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 128(34-35): 1769-72.

May J and Meyer CG (2003). Tafenoquin (WR 238605). *Internistische Praxis, Chirurgische Praxis, Gynäkologische Praxis, Tägliche Praxis, Pädiatrische Praxis.* Rickerts V, Wolf T, Rottmann C, Preiser W, Drosten C, Jakobi V, Leong HN and Brodt HR (2003). [Clinical presentation and management of the severe acute respiratory syndrome (SARS)]. *Dtsch Med Wochenschr* 128(20): 1109-14.

Schade G, Kothe C, Ruge G, Hess M and Meyer CG (2003). [Non-invasive screening for GJB2 mutations in buccal smears for the diagnosis of inherited hearing impairment]. *Laryngorhinootologie* 82(6): 397-401.

Schneller A, Golder W and Burchard G (2003). [Persistent pulmonary inflammation in a patient who spent time in Asia]. *Radiologe* 43(3): 247-9.

Schönfeld C, Burchard G, Dittmann S, Frühwein N, Hüßle C, Idel H, Jilg J, von Laer G, Lafrenz M, Nothdurft HD, Poggensee U, Roggendorf M, Roß S, Thraenhart O, Volkmer KJ, Weinke T and Zieger BW (2003). Konsensuspapier zur Tollwutimpfung für Reisende. *MMW Fortschr Med* 145: 125-29.

Schottelius J, Burchard GD and Sobottka I (2003). [Microsporidiosis in humans: parasitology, clinical features and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 128(3): 87-91.

Tannich E, Mirelman D and Petri W (2003). Meeting report: EMBO workshop „Pathogenesis of amoebiasis: from genomics to disease“, Institut Pasteur, Paris, May 19-22, 2003. *Protist* 154(3-4): 293-98.

Tenner-Racz K and Racz P (2003). The detection of the expression of viral RNA in the course of SIV and HIV infection. 19th European Congress of Pathology, Ljubljana, Ljubljana : Faculty of Medicine, Institute of Pathology.



---

# Appendix

## Anhang



## Chronicle Bernhard Nocht Institute 2002 – 2003

### Chronik Bernhard-Nocht-Institut 2002 – 2003

## 2002

### 01. Januar 2002

Das BNI wird vom Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung zum Nationalen Referenzzentrum für Tropische Infektionserreger ernannt.

### 19. – 20. Januar 2002

Arbeitstreffen des EU-Konsortiums “SIV/HIV vaccines: Detecting efficacy and explaining inefficacy“ (Organisation: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz).

### 09. Februar 2002

2. Tag der Reisegesundheit (Organisation: Reisemedizinisches Zentrum).

### 10. – 11. Februar 2002

Arbeitstreffen des EU-Konsortiums “Antibiotic targeting of Wolbachia endosymbiotic bacteria as a new approach to the treatment of filarial infection and disease“ (Organisation: Achim Hörauf)

### 21. Februar 2002

Kuratoriumssitzung

### 20. März 2002

1. Arbeitstreffen des EU-Konsortiums “Mucosal Vaccines against human and Simian Immunodeficiency Virus based on Dendritic Cells“ (Organisation: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz).

### 27. März 2002

Juryentscheid im Architektenwettbewerb für den Neubau des Tropeninstituts. Aus insgesamt 65 Bewerbern wurden acht qualifizierte und interdisziplinär zusammengesetzte Teams aus Architekturbüros, Gebäudetechnikern, Laborspezialisten sowie Tragwerksplanern ausgewählt, von denen im engeren Entscheid die Gruppe um das Kölner Architekturbüro Kister – Scheithauer-Gross den Wettbewerb gewann.

Der erstplazierte Entwurf für den BNI-Erweiterungsbau.



Jury resolution on an architects' competition settled in respect of the new construction project of the tropical institute's extension. Out of a total of 65 competitors, 8 highly qualified teams composed of interdisciplinary groups of experts in the fields of architecture, building techniques, laboratory equipment and statics, entered a second round of competition. Winner was a team of the architectural office Kister – Scheithauer-Gross in Cologne.

The winning design of the BNI extension building.

### January 1st, 2002

The BNI is appointed National Centre of Reference for Tropical Infectious Diseases by the Federal Ministry of Health and Social Security (BMGS).

### January, 19th – 20th, 2002

Meeting of the EU Consortiums “SIV/HIV vaccines: Detecting efficacy and explaining inefficacy“ (Organization: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz).

### February 9th, 2002

2nd Day of Travellers' Health (Organization: BNI Centre for Travel Medicine)

### February, 10th – 11th, 2002

Meeting of the EU-Consortium “Antibiotic targeting of Wolbachia endosymbiotic bacteria as a new approach to the treatment of filarial infection and disease“ (Organization: Achim Hörauf).

### February 21st, 2002

Board of Directors meeting.

### March 20th, 2002

Meeting of the EU-Consortium “Mucosal Vaccines against human and Simian Immunodeficiency Virus based on Dendritic Cells“ (Organization: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz).

### March 27th, 2002

Jury resolution on an architects' competition settled in respect of the new construction project of the tropical institute's extension. Out of a total of 65 competitors, 8 highly qualified teams composed of interdisciplinary groups of experts in the fields of architecture, building techniques, laboratory equipment and statics, entered a second round of competition. Winner was a team of the architectural office Kister – Scheithauer-Gross in Cologne.

The winning design of the BNI extension building.

**01. April 2002**

Beginn des Diplomkurses für Tropenmedizin (bis 27. Juni 2002).

**19. Juni 2002**

Jahresversammlung der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

Dr. rer. nat. Rosa Herbst erhält den Doktorandenpreis 2002 für die Dissertation mit dem Titel „Molekulare Charakterisierung von cytolytischen Proteinen parasitischer Protozoen“.



Doktorandenpreisträgerin  
Dr. Rosa Herbst

**April 1st, 2002**

Start of the Diploma Course on Tropical Medicine (until June 27, 2002).

**June 27th, 2002**

Annual meeting of the sponsoring association „Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.“

The association's annual “Best Thesis Award” went to Dr. rer. nat. Rosa Herbst for her thesis „Molecular characterisation of cytolytic proteins of parasitic protozoa“.

Best thesis award:  
Dr. Rosa Herbst

**25. – 26. Juni 2002**

Evaluierung des BNI durch den Senat der Leibniz-Gemeinschaft.

**June 25th – 26th, 2002**

Evaluation of the BNI by the Senate of the Leibniz Association.

**19. August 2002**

Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt zu Gast im Tropeninstitut.

**August 19th, 2002**

Ulla Schmidt, Federal Minister of Health, pays a visit to the Institute.



Besuch der Gesundheitsministerin.  
Von links: Prof. Schmitz,  
Prof. Fleischer,  
Ministerin Schmidt und  
Senatsdirektor Lettau.

Visit of the Federal Minister  
of Health.  
From the left: Prof. Schmitz,  
Prof. Fleischer, Ministerin Schmidt  
and Senatsdirektor Lettau

**29. – 31. August 2002**

EC COST Action B9 Expertentreffen in Hamburg: „Proteins of the redox metabolism as targets for the development of new drugs against malaria and other protozoan infections“.

**August 29th – 31st, 2002**

EC COST Action B9 Expert meeting in Hamburg: “Proteins of the redox metabolism as targets for the development of new drugs against malaria and other protozoan infections“.

**26. – 27. September 2002**

Arbeitstreffen der EU-Konsortien “SIV/HIV vaccines: Detecting efficacy and explaining inefficacy“ und „Mucosal Vaccines against human and Simian Immunodeficiency Virus based on Dendritic Cells“ (Organisation: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz)

**September 26th – 27th, 2002**

Meeting of the EU-Consortia “SIV/HIV vaccines: Detecting efficacy and explaining inefficacy“ and “Mucosal Vaccines against human and Simian Immunodeficiency Virus based on Dendritic Cells“ (Organization: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz)

### 01. Oktober 2002

Gemeinsame Präsentation von BNI und Forschungszentrum Borstel (FZB) beim Parlamentarischen Abend der Leibniz-Gemeinschaft in Brüssel.

Von links nach rechts:  
Prof. Peter Zabel,  
Prof. Ernst Rietschel,  
Dr. Sabine Rüscher-Gerdes  
(alle FZB),  
Dr. Matthias Röbber,  
Staatsminister für Wissen-  
schaft und Kunst in Sachsen,  
Dr. Barbara Ebert (BNI).



### October 1st, 2002

Joint presentation of BNI and Forschungszentrum Borstel (FZB) at the Parliamentary evening of the Leibniz-Association in Brussels.

From left to right:  
Prof. Peter Zabel, Prof. Ernst  
Rietschel, Dr. Sabine Rüscher-  
Gerdes (all FZB),  
Dr. Matthias Röbber, Minister  
of Science and Art in Saxony,  
Dr. Barbara Ebert, BNI

### 15. Oktober 2002

PD Dr. med. Achim Hörauf erhält den Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie für die Entwicklung der Doxzyklin-Therapie für die Onchocerkose.

### October 15th, 2002

PD Dr. med. Achim Hoerauf is awarded the main prize of "Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie" (German association for hygiene and microbiology) in respect of the development of a Doxycycline-based therapy against Onchocerciasis.

### 29. November 2002

Verabschiedung von Prof. Dr. med. Manfred Dietrich, der seit 1976 die Klinische Abteilung des Tropeninstitutes leitete. Bei einem wissenschaftlichen Symposium anlässlich der Verabschiedung hielt der ehemalige Chefarzt die Abschlussvorlesung „Malaria Pathophysiologie – Rückblick und Ausblick“.



Prof. Dr. med. Manfred Dietrich

### November 29th, 2002

Prof. Dr. med. Manfred Dietrich, head of the Clinical Department of the tropical institute since 1976, became emeritus. As senior consultant of the institute, Prof. Dietrich at the occasion of his retirement called in a scientific symposium giving a final lecture on „Malaria pathophysiology – Looking back and forward“.

### 01. Dezember 2002

Dr. med. Gerd-Dieter Burchard, Internist und Tropenmediziner kehrt nach Stationen in Berlin und Tübingen als Prof. Dietrichs Nachfolger an das BNI zurück.

### December 1st, 2002

Prof. Gerd-Dieter Burchard, senior consultant in internal medicine and tropical medicine returns to Hamburg after employments in Berlin and Tübingen to become the successor of Prof. Dietrich as Head of the Clinical Department.



Prof. Dr. med. Gerd-Dieter Burchard

## 2003

**09. Januar 2003**

Kuratoriumssitzung

**20. Januar 2003**

Besuch des Hamburger Gesundheitssenators Peter Rehaag.

Hamburgs Gesundheits-senator Peter Rehaag mit BNI-Direktor Bernhard Fleischer vor dem Sicherheitslabor der Stufe 3.



Peter Rehaag, Minister of Health in Hamburg, visiting the BNI BSL 3 lab accompanied by BNI director Bernhard Fleischer.

**30. Januar 2003**

„Gesichter einer Stadt“: Modeshooting mit Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des BNI für das Magazin AMICA.

**15. Februar 2003**

3. Tag der Reisegesundheit (Organisation: Reisemedizinisches Zentrum)

**Februar / März 2003**

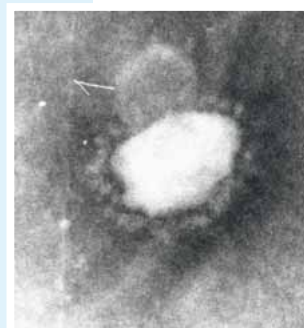
Dr. Hinrich Sudeck nimmt teil an einem dreiwöchigen WHO-Hilfeinsatz bei der Ebola-Epidemie in der Republik Kongo (Brazzaville).

**14. März 2003**

Fernsehportrait über die Virologin Petra Emmerich (DAS, N3).

**25. März 2003**

Virologen der Forschungsgruppe um Prof. Schmitz gelingt der Nachweis eines neuartigen Coronavirus als Erreger der Frankfurter Fälle der hochansteckenden Lungenkrankheit SARS. Die Identifizierung gelang in enger Zusammenarbeit mit der Universität Frankfurt und war ein Kopf an Kopf Rennen mehrerer unabhängiger Laboren aus der ganzen Welt. Das in der Abteilung für Virologie entwickelte Testprotokoll wurde vom BNI-Kooperationspartner artus GmbH wenige Wochen später als erster kommerziell erhältlicher SARS-Test weltweit auf dem Markt eingeführt und zunächst kostenlos abgegeben.



SARS Coronavirus

**January 9th, 2003**

Board of Directors meeting.

**January 20th, 2003**

Visit by Peter Rehaag, Minister of Health in Hamburg.

**January 30th, 2003**

“Faces of a City” – Fashion shooting by AMICA magazine with staff members of the BNI.

**February 15th, 2003**

3rd Day of Travellers' Health (Organization: BNI Centre for Travel Medicine)

**February / March 2003**

Dr. Hinrich Sudeck assists in an Ebola outbreak in Brazzaville, Republic of Congo as member of a WHO field team.

**March 14th, 2003**

TV portrait of virologist Petra Emmerich (DAS, N3).

**March 25th, 2003**

Virologists of research group around Prof. Schmitz succeed in identifying a novel coronavirus as the causative agent in the Frankfurt cases of highly infectious lung disease SARS. The identification was performed in close cooperation with Frankfurt University and a close race neck-to-neck with independent laboratories from all over the world. The test protocol developed at the BNI was brought to market by BNI's collaborating partner artus GmbH and was the first commercially available test kit worldwide. The kit was initially distributed free of charge.

### 01. April 2003

Ergebnis der Evaluierung durch den Senat der Leibniz-Gemeinschaft wird veröffentlicht. Dem BNI wurden „gute bis sehr gute Forschungsleitungen“ und den einzelnen Arbeitsgruppen eine „internationale Spitzenleistung“ bescheinigt. Der Senat empfiehlt Bund und Ländern weiterhin die gemeinsame Förderung für das BNI aufgrund der hohen Qualität der Arbeiten und der überregionalen Bedeutung für die nächsten sieben Jahre.

### 11. April 2003

Veröffentlichung der Erstbeschreibung des SARS-assoziierten Coronavirus in der renommierten Zeitschrift „New England Journal of Medicine“.

### 05. Mai 2003

Der SPIEGEL Nr. 19 erscheint mit dem Aufmacher SARS und einem Titelfoto, das im Hochsicherheitslabor des BNI aufgenommen wurde.



Foto: Der Spiegel

### 06. Mai 2003

Parlamentarischer Abend der Leibniz-Gemeinschaft in Berlin mit dem Schwerpunkt „Gesundheitsforschung“.

Parlamentarischer Abend in Berlin. Prof. Egbert Tannich (links), stellvertretender Direktor des BNI, im Gespräch mit der Bundestagsabgeordneten Ulrike Flach und Hans-Olaf Henkel, Präsident der Leibniz-Gemeinschaft.



Parliamentary evening in Berlin. Prof. Egbert Tannich (left), BNI deputy director in discussion with Ulrike Flach, Member of Parliament and Hans-Olaf Henkel, President of the Leibniz Association.

### April 1st, 2003

Publication of evaluation results by the Senate of the Leibniz Association. Proof of “good to excellent quality in the field of research” was admitted to the BNI and “an outstanding performance on an international level” was granted to individual working teams. Federal and state authorities were advised by the Senate, to grant full support to the BNI during the next seven years, for reasons of its superior working qualification and its worldwide reputation.

### April 11th, 2003

Publication of the SARS Corona virus identification in the renowned “New England Journal of Medicine”.

### May 5th, 2003

SPIEGEL magazine No. 19 cover story on SARS, the cover photo was shot at the BNI high security lab.

### May 6th, 2003

Presentation at a Parliamentary Evening of the Leibniz Association in Berlin, with the main focus “Health research”.



**08. Mai 2003**

Eröffnungs des Projekts „Mehr Jugend in die Wissenschaft“ am Girl's Day: Die Virologin Petra Emmerich stellt sich und ihre wissenschaftliche Tätigkeit am BNI vor.

Das Wissenschaftsjournal Nature porträtiert Dr. Christian Drosten.

**13.– 14. Mai 2003**

Zum 15. Jubiläum des Körber-Labors für AIDS-Forschung veranstaltete das BNI mit Unterstützung der Hamburger Körber-Stiftung ein internationales Symposium zum Thema HIV-Impfstoffforschung („HIV vaccine: Future challenges“). Führende Wissenschaftler – unter ihnen Robert C. Gallo und Luc Montagnier – diskutierten die Möglichkeiten und zukünftigen Herausforderungen der Impfstoffentwicklung als Prävention und Therapie der AIDS-Erkrankung.

AIDS-Forscher beim 15-jährigen Jubiläum des Körber-Labors:  
Hintere Reihe: Mika Popovic,  
Klara Tenner-Racz, Paul Racz;  
vordere Reihe: Robert Gallo,  
Luc Montagnier



Robert C. Gallo and Luc Montagnier discuss the chances and future challenges of vaccine development in view of prevention and therapy of the AIDS disease.

AIDS researchers at the 15th anniversary of the Körber Laboratory.  
Behind: Mika Popovic,  
Klara Tenner-Racz, Paul Racz;  
In front: Robert Gallo,  
Luc Montagnier

**14. Mai 2003**

Informationsveranstaltung in der Handelskammer Hamburg über die Auswirkungen der Lungenkrankheit SARS.

**16. Mai 2003**

Besuch einer Delegation der Wiener Gesundheitsbehörden: Information über Isoliereinheit und Hochsicherheitslabor des BNI.

**21. Mai 2003**

Jahresversammlung der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.  
Dr. med. Tanja Ihle erhält den Doktorandenpreis 2003 für die Dissertation mit dem Titel „Die bifunktionelle Ornithin-Decarboxylase/ S-Adenosylmethionin-Decarboxylase von *Plasmodium falciparum*: Rekombinante Expression und Charakterisierung der Ornithin-Decarboxylase-Domäne und der S-Adenosylmethionin-Decarboxylase-Domäne“.

Doktorandenpreisträgerin 2003:  
Dr. Tanja Ihle

**May 8th, 2003**

Girl's Day and Opening event of the project “Introducing young people to Life Sciences”. Petra Emmerich, virologist at the BNI, presents her scientific activities.

The Scientific Journal “Nature” portrays virologist Dr. Christian Drosten.

**May, 13th – 14th, 2003**

On the occasion of the 15th anniversary of the Körber Laboratory for AIDS research, the BNI with the support of the Körber Foundation in Hamburg organizes an international symposium on HIV vaccine research (“HIV vaccine: Future challenges”). Leading scientists like

Robert C. Gallo and Luc Montagnier discuss the chances and future challenges of vaccine development in view of prevention and therapy of the AIDS disease.

**May 14th, 2003**

Informative event at the Hamburg Chamber of Commerce, on consequences to be drawn in connection with the lung disease SARS.

**May 16th, 2003**

A delegation from Vienna, Austria visits the BNI to learn about the management of highly contagious diseases.

**May 21st, 2003**

Annual meeting of the sponsor association “Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts”, in Hamburg. The association's annual “Best Thesis Award” went to Dr. med. Tanja Ihle for her thesis „The bifunctional Ornithine-Decarboxylase/ S-Adenosylmethionine-Decarboxylase of *Plasmodium falciparum*: Recombinant Expression and Characterisation of the Ornithin-Decarboxylase-Domain and the S-Adenosylmethionine-Decarboxylase-Domain“.

Best Thesis Award 2003:  
Dr. Tanja Ihle



**01. Juni 2003**

Fernsehreportage über Prof. Dr. Paul Racz und die AIDS-Forschung („Nano“, 3SAT/WDR)

**07. August 2003**

Reportage über das Schülerprojekt des BNI: „Schnupperforschen am Tropeninstitut“ (Rubrik Natur und Wissenschaft; Deutschlandradio).

**21. August 2003**

Ärztliche Fortbildungsveranstaltung „Update HIV-Infektion – Neuigkeiten vom Welt-AIDS-Kongress“.

**04. September 2003**

Tagesseminar in Zusammenarbeit mit der Staatspolitischen Gesellschaft Hamburg e.V. zum Thema „Die Rückkehr der Seuchen“.

**23. September 2003**

Institutspräsentation beim Parlamentarischen Abend der Leibniz Gemeinschaft in Brüssel.

**27. Oktober 2003**

Prof. Dr. Bernhard Fleischer wird als einer von sechs europäischen Wissenschaftlern in den Beirat des Sonderprogramms zur Bekämpfung tropischer Krankheiten (TDR) der WHO berufen.

**10. November 2003**

Besuch einer Delegation des Health Science Centre aus Shanghai (Volksrepublik China).

**13. November 2003**

Eröffnung des neuen Forschungscampus für das Kumasi Centre for Collaborative Research in Ghana (siehe Seite 179)

**June 1st, 2003**

TV report on Prof. Paul Racz and his AIDS research (“Nano”, 3SAT/WDR).

**August 7th, 2003**

Report on BNI student project: “Test run for young scientists at the Institute for Tropical Research” (Deutschlandradio, Nature and Science).

**August 21st, 2003**

Medical training unit “Update HIV infection – News from the World Congress on AIDS”.

**September 4th, 2003**

Seminar in cooperation with the Staatspolitische Gesellschaft Hamburg e.V., “The return of epidemic plagues”.

**September 23rd, 2003**

Presentation at the Parliamentary Evening of the Leibniz Association in Brussels.

**October 27th, 2003**

Prof. Bernhard Fleischer is appointed Advisory Board member as one of six European scientists, special programme on tropical diseases control of the WHO special programme for research and training on tropical diseases (TDR).

**November 10th, 2003**

Visit of a delegation from Health Science Centre of Shanghai.

**November 13th, 2003**

Inauguration of the new campus at the Kumasi Centre for Collaborative Research in Ghana (see page 176)



Blick auf den neuerbauten Forschungscampus des KCCR

View of the new research campus of KCCR

**14. November 2003**

Besuch einer Delegation von Krankenschwestern und Ärztinnen (SARS Heroes) aus der Provinz Guangzhou (Volksrepublik China).

**04. Dezember 2003**

Dr. Christian Drosten und Dr. Stephan Günther erhalten den Preis der Werner Otto Stiftung für die Identifizierung des SARS-Coronavirus und die Etablierung eines schnellen diagnostischen Testsystems.

Verleihung des Preises der Werner Otto Stiftung.  
Von links nach rechts:  
Dr. Christian Drosten (BNI),  
Dr. Stephan Günther (BNI),  
Dr. Michael Otto  
(Werner-Otto-Stiftung)  
Dr. Jörg Petersen  
(Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf).



Foto: Oliver Fantitsch, Hamburger Morgenpost

Award of the Werner Otto Foundation prize.  
Left to right:  
Dr. Christian Drosten, BNI,  
Dr. Stephan Günther, BNI,  
Dr. Michael Otto, and  
Dr. Jörg Petersen  
(Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf).

**November 14th, 2003**

Delegation of medical staff and doctors (SARS Heroes) from the province of Guangzhou, People's Republic of China.

**December 4th, 2003**

Drs. Christian Drosten and Stephan Günther are awarded the Werner Otto Award for the identification of SARS coronavirus and establishment of a quick diagnostic test system.

**05. Dezember 2003**

Besuch einer Delegation von Wissenschaftlern des Tianjin Centre for Disease Control and Prevention (Volksrepublik China).

**06. Dezember 2003**

Arbeitstreffen des EU-Konsortiums „Mucosal Vaccines against Human and Simian Immunodeficiency Viruses based on Dendritic Cells“ (Organisation: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz).

**23. Dezember 2003**

Prof. Dr. Herbert Schmitz erreicht – stellvertretend für sein Team – mit der Erforschung und Identifizierung des SARS-Coronavirus den zweiten Platz bei der Wahl zum „Mensch des Jahres 2003“ (NDR, Hamburger Abendblatt, Kieler Nachrichten u.a.).

**December 5th, 2003**

Visit of a delegation of scientists from Tianjin Centre for Disease Control and Prevention, People's Republic of China.

**December 6th, 2003**

Meeting of the EU consortium “Mucosal Vaccines against Human and Simian Immunodeficiency Viruses based on Dendritic Cells” (Organization: Prof. Dr. Racz, Dr. Tenner-Racz).

**December 23rd, 2003**

Prof. Herbert Schmitz as a representative of his team, achieved the second rank in a local voting for “person of the year 2003” honouring their academic success in studying and identifying SARS coronavirus.

## November 2003

### Inauguration of the KCCR Campus in Kumasi, Ghana

#### Programme

#### Thursday, November 13th 2003

##### KCCR Open Day

Lectures: “Research in Support of Ghana Health Service - Views from Ghana & Abroad“

Chairman:

Prof. T. Agbenyega, Vice-Chancellor Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST)

Speakers:

- Dr. J. Gyapong, Head Health Research Unit, Ghana Health Service
- Prof. Dr. R. Horstmann, Deputy Director Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Germany (BNITM)

#### Friday, November 14th 2003

##### Opening Ceremony

- Chairman’s Introductory Remarks  
Prof. K. Andam, Vice-Chancellor, KNUST
- Welcome Address  
Prof. F. Kwami, Chairman, Advisory Board KCCR
- Director’s Address  
Dr. T. Kruppa, Director KCCR
- Address  
Prof. R. Horstmann, Deputy Director BNITM
- Address  
Dr. I. Willms-Hoff, Representative of the Volkswagen Foundation
- Address  
P. Linder, Ambassador Federal Republic of Germany

Cutting of Tape by Prof. K. Andam and P. Linder  
Building contractor CONSAR Ltd. to hand over keys to the Director of KCCR

From left to right:  
Prof. Ohene Adjei, Deputy  
Director of KCCR, Prof. Kwami,  
President of KCCR Advisory  
Board,  
Prof. Horstmann, BNI,  
His Excellency, the German  
Ambassador Linger,  
Prof. Kwesi Andam, Head of  
University, Prof. Brobby, former  
Dean of the Faculty of Medicine,  
Roberto Marchiori, senior build-  
ing contractor of Messrs. Consar



## Address by Dr. Thomas F. Kruppa

Director KCCR



Chairman, the Vice Chancellor of  
the Kwame Nkrumah University of  
Science and Technology  
Otumfuo, the Asantehene  
Honourable Minister of Health,  
Honourable Minister of Defence  
His Excellency, the Ambassador of the  
Federal Republic of Germany  
Chairman of the KCCR Advisory Board  
Chairman, Tropical Medicine, Bernhard Nocht Institute  
for Tropical Medicine, Hamburg  
Representative of the Volkswagen Foundation,  
Germany  
Members of KCCR Advisory Board  
Dean of the School of Medical Sciences  
Deans of Faculties/Heads of Departments  
Chief Executive of the Komfo Anokye  
Teaching Hospital  
Distinguished invited Guests

Ladies and Gentlemen,

It is my pleasure to welcome you here on this very important occasion in the history of the KCCR. This inauguration is a milestone in the 6-year existence of this institution.

As we looked to the future, six years ago, it became clear that if we were to provide facilities for first class research and enable young scientists to develop their careers, this institution would need a permanent home. This building will provide first class laboratories, a seminar room, teaching facilities and accommodation for visiting scientists.

The underlying philosophy of KCCR is collaboration, and the evolution of this building is founded upon such collaboration between scientists, architects and contractors. We have to acknowledge and learn that, scientists are not architects but the architects need to know what the scientists need. Sometimes we the scientists were brought sharply down to earth regarding what was possible and the architects also learned to realise expectations. The construction you see before you combines high standards of quality, functionality, simplicity and self-reliance. Common sense decision making led to a delicate balance between these four important factors and as a



by product we have what you see before you today, beauty.

There are many people who I, on behalf of the KCCR, wish to thank.

The construction project was made possible by a grant from the Volkswagen Foundation in Germany who today, are being represented by Dr Indra Willms-

Hoff. We thank her very much for travelling here to celebrate with us and ask her to pass on our thanks to her organisation in Germany.

We are also grateful for the contribution of the friends of the Tropical Institute in Hamburg.

I wish to extend our thanks to the Vice Chancellor, Professor Kwesi Andam, who always makes himself available when we have concerns and does all in his power to make us feel at home and part of this university. I also wish to thank the former Vice Chancellor, Professor J.S.K. Ayim who played a critical role in the process of bringing this building into reality.

Until two weeks ago we were lodging in a wing of the school of medical sciences, which had been our home for six years. I want to thank the former Dean Professor Brobby and the present Dean Professor Agbenyega, both of whom played an active part in the ongoing research of the unit for their generous hospitality. We hope that we too can now extend our hospitality to all members of the medical school and other faculties of the university.

To the building itself: Discussions in earnest about this building began four years ago and were coordinated by the architectural firm EDS under the leadership of the late Mr Enniful Eghan, who sadly passed away during our time of working together. I want to thank him and his team for bringing the ideas of so many people on to paper and for patiently dealing with all of our demands. In looking at the finished building today we are extremely grateful for the contribution Enniful made to the realisation of the project. Many other people have played their part along the way; Christiane Bergmann, Civil Engineer from Accra, who contributed enormously to the sketches for the workshop, cafeteria and guest accommodation. We thank her very much. Our thanks also go to Mr Adu Sarkodie and the Building Industry Consultants for their contributions in supervision during the latter stages of the work and to Mr Buchmann of Hospital Engineering who, in being a loyal friend to this institution, has offered advice at many stages along the way. Mr Edo Lubbing von Gaertner, an expert on sustainable energy from Germany was here during 2000 and 2001 and made a tremendous contribution to make the use of energy in the building as economical as possible.

Although our dream to have the whole institute powe-



red by solar energy could not be realised, we have at least hot water throughout the site heated by the sun. We extend our heartfelt thanks to the Company Consar, in particular to Mr Stefano Ramella, Mr Boateng and all their staff. Their commitment to this project went beyond expectations and their willingness to work together with us on many small details has contributed greatly to the centre we have today. The way the centre has been put together leaves the way open for future development and expansion.

Over the past few years the distinctive KCCR logo has become very familiar in Ghana especially on campus and in Germany. This was designed by Ata Kwami, senior lecturer at the College of Art and he has continued his collaboration with the KCCR in ways that you can see today. His design for the staircase and balustrade was brought into reality by Mr Boakye, former Director of TCC, whose hard work we really appreciate. Ata also organized together with his wife, Pamela Clarkson Kwami, the exhibition of art involving students from the College of Art here at KNUST, which you can see in all of the buildings here on site.

I want to personally thank Professor Frank Kwami,

Chairman of the Board of KCCR, for his support and readiness to listen and help out. I also look to my friends and colleagues in Hamburg in particular to Professors Fleischer and Horstmann. Thanks to the internet, we could send sketches back and forth and they were able to play an active part in discussions on ideas and the development of the building. I want to thank them and other colleagues who came here to set up and to participate in projects for their support and constructive advice.

Last but not least, I want to thank every single member of KCCR staff for their extraordinary hard work in making this move possible while enabling projects to continue. What I have demanded from them and what they have achieved during the past few months and particularly in the last few weeks has only been possible due to the tremendous team spirit that has been built up here over the past few years.

We stand here now starting a new chapter but it is clear to me that firm and stable roots have been laid down already and we are ready to continue.

Thank you very much.

## Permanent building for Centre for Collaborative Research

**Story: Enoch Darfah Frimpong**

**A 1.2 MILLION euros permanent building structure for the Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR) in Tropical Medicine has been inaugurated in Kumasi to assist the centre offer first class research and enable scientist to develop their careers.**

The building which comprise of first class state-of-the art laboratories, a seminar room, teaching facilities and accommodation for visiting scientists is expected to help propel the School of Medical Sciences (SMS) of KNUST to new heights of improving medical education.

The KCCR is a joint venture between the Kwame Nkrumah University (KNUST) the Ministry of Health and the Bernard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM) in Hamburg, Germany.

Its mission is to provide a scientific platform for conducting high

quality research projects in the area of Tropical medicine and provide sustained capacity building in modern biomedical research for Ghanaian physicians, postdoctors, post graduates, students and laboratory technicians.

It is presently collaborating research into onchocerciasis, buruli ulcer, malaria, tuberculosis and elephantiasis.

The new building, which was constructed with funding from Volkswagen Foundation in Germany, was inaugurated by Professor Rolf Horstmann, Chairman of Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine.

Dr Thomas Kruppa, Director of KCCR, expressed appreciation to all those who helped in diverse ways to bring the building project into reality.

Mr Peter Linder, the German Ambassador to Ghana, in a speech pointed out that the activities of th

centre were not only purely scientific but very practical, since all the studies undertaken did not directly benefit those who participated in it.

He said the research centre was at the same time a rural and urban health project serving the people.

He stressed that the German Government was doing everything to encourage and support African States to adopt their national economies to the demands of the present day global economy and to orientate their political system towards the principle of the rule of law, democracy and good governance.

"That is why we warmly welcome the active role Ghana is assuming in the New Partnership for Africa in Development (NEPAD) initiative, he said.

He stated that this attitude was also reflected in Ghana's willingness to be the first NEPAD country to conduct a peer review.

## November 2003

# Eröffnung des KCCR Campus in Kumasi, Ghana

### Programm

#### Donnerstag, 13. November 2003

##### Tag der offenen Tür

Vorträge zum Thema: Forschung zur Unterstützung des ghanaischen Gesundheitsdienstes - Meinungsaustausch zwischen Ghana und dem Ausland

Moderator:

Prof. T. Agbenyega, Vize-Kanzler der Kwame Nkrumah Universität (KNUST), Kumasi

Sprecher:

- Dr. J. Gyapong, Leiter, Health Research Unit, Ghana Health Service
- Prof. Dr. R. Horstmann, stellvertretender Direktor Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI)

#### Freitag, 14. November 2003

##### Eröffnung der neuen Gebäude

- Einführende Bemerkungen  
Prof. K. Andam, Vize-Kanzler KNUST
- Begrüßung  
Prof. F. Kwami, Vorsitzender des KCCR-Beirats
- Ansprache des Direktors  
Dr. T. Kruppa, Direktor des KCCR
- Ansprache  
Prof. R. Horstmann, Abteilungsleiter des BNI
- Ansprache  
Dr. I. Willms-Hoff, Vertreterin der Volkswagenstiftung
- Ansprache  
P. Linder, Botschafter der Bundesrepublik Deutschland

im Anschluss:

Zerschneiden des roten Bandes, Prof. K. Andam und P. Linder

Schlüsselübergabe an den Direktor des KCCR durch den Bauträger CONSAR Ltd.





## Ansprache von Dr. Thomas F. Kruppa

Direktor des KCCR



Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Rektor der Kwame Nkrumah University Kumasi, seine Exzellenz, Otumfo Osei Tutu II, König der Ashanti, seine Exzellenz der Gesundheitsminister, seine Exzellenz der Botschafter der Bundesrepublik Deutschland, der Vorsitzende des KCCR-Beirats, der Vorsitzende der Sektion Tropenmedizin des BNI in Hamburg, die Repräsentantin der Volkswagenstiftung, die Mitglieder des KCCR-Beirats, der Dekan der medizinischen Hochschule, die Dekane und Abteilungsleiter der Universität, die Direktoren des Komfo Anokye Teaching Hospitals, verehrte Gäste

Meine sehr geehrten Damen und Herren,

ich freue mich, Sie alle hier zu diesem in der Geschichte des KCCR wichtigen Ereignis begrüßen zu dürfen. Diese Einweihung ist ein Meilenstein im sechsjährigen Bestehen dieser Institution. Bei ihrer Gründung hatte von Anfang an der Aufbau einer eigenen modernen biomedizinischen Infrastruktur höchste Priorität, die es jungen Nachwuchswissenschaftlern in Kumasi ermöglichen sollte, im KCCR modernste Labormethoden anzuwenden.

Dieser Neubau sollte mit einer Reihe hochmoderner Labore, einem Seminar- und Lehrraum und einem Gästehaus ausgestattet sein. Diese Forschungseinrichtung entstand nun in enger Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern aus Ghana und Deutschland sowie unseren Architekten und der Baufirma.

Wir mussten erkennen und verstehen, dass Wissenschaftler keine Architekten sind, aber auch die Architekten mussten lernen, was Wissenschaftler brauchen. So manches Mal wurden wir, die Wissenschaftler, angesichts des Machbaren energisch auf den Boden der Tatsachen zurück geholt, andererseits mussten die Architekten lernen, unsere Erwartungen in die Tat umzusetzen.

Der Bau, der hier vor Ihnen steht, präsentiert ein hohes Maß an Qualität gepaart mit Funktionalität, Einfachheit und Vertrautheit. Entscheidungen, getroffen im Kon-



sens zwischen den Beteiligten, haben zu einem ausgewogenen Gleichgewicht zwischen diesen vier für uns wichtigen Faktoren geführt, und vor Ihnen steht heute, wie wir finden, ein attraktives Institut.

Es gibt eine Vielzahl von Personen, denen ich im Namen des KCCR danken möchte.

Das Bauprojekt wurde ermöglicht durch Fördermittel von Seiten der Volkswagenstiftung in Deutschland, hier vertreten durch Frau Dr. Indra Willms-Hoff. Wir möchten ihr unseren Dank aussprechen, dass sie gekommen ist, um mit uns zu feiern, und bitten sie, unseren Dank auch an die Volkswagenstiftung in Deutschland weiterzuleiten. Wir richten ebenfalls einen besonderen Dank an die Vereinigung der Freunde des Tropeninstitutes Hamburg, denn ohne sie hätten wir heute keine Unterkunft für Gastwissenschaftler.

Ich möchte des Weiteren meinen Dank richten an den Rektor dieser Universität, Herrn Professor Kwesi Andam, der für uns jederzeit ansprechbar ist, und der uns das Gefühl vermittelt, hier zu Hause und ein Teil seiner Universität zu sein. Seinem Vorgänger Professor J.S.K. Ayim gilt unser besonderer Dank, da er eine entscheidende Rolle in der besonders kritischen ersten Bauphase gespielt hat.

Bis vor zwei Wochen waren wir Gäste in einem Flügel der Medizinischen Hochschule. Ich danke Herrn Professor Brobby, dem früheren Dekan, und Herrn Professor Agbenyega, dem derzeitigen Dekan der Medizinischen Hochschule, sowohl für ihren Einsatz beim Aufbau des Teams und der Implementierung der Forschungsvorhaben als auch für die großzügige Gastfreundschaft. Wir sind sicher, diese entsprechend erwidern zu können. Zu dem neuen Institut selbst: Vor vier Jahren begann die aktive Planungsphase für den Neubau, koordiniert



Von links nach rechts: Prof. Rolf Horstmann (BNI), Dr. Indra Willms-Hoff (Volkswagen Stiftung), Ben Andoh (KCCR)

von dem Architektenbüro EDS unter Leitung von Herrn Enninful-Eghan, der leider während der Zeit dieser wichtigen Planungsarbeit verstarb. Ich möchte ihm und seinem Team besonders dafür danken, dass sie die zahlreichen Vorstellungen und Ideen in aller Geduld zu Papier gebracht haben. Wenn wir heute den fertigen Bau sehen, so gedenken wir Mr. Enninful, der vieles für die Verwirklichung des Projektes geleistet hat.

Eine Vielzahl weiterer Personen haben im Lauf der Zeit eine herausragende Rolle gespielt. So Frau Christiane Bergmann, Bauingenieurin aus Accra, die die Entwürfe für das Gästehaus, Hausmeisterhaus, Cafeteria und Werkstatt sowie den Lager-, Generator- und Tierhauskomplex lieferte und uns auch während der Bauphase beraten hat. Wir sagen ihr unseren ausdrücklichen Dank. Gleichfalls danken wir Mr. Adu Sarkodie, Direktor von Building Industrie Consultants und seinem Team für eine reibungslose Bauplanung und Durchführung. Herr Gerhard Buchmann, Direktor von Hospital Engineering, erwies sich als loyaler Freund des Hauses, indem er uns bei den verschiedenen Etappen mit gutem Rat beistand. Herr Edo Lübbling-von Gaertner, Energieberater, hat wesentlich dazu beigetragen, dass energiesparende Maßnahmen mit in die Planung aufgenommen wurden. Auch wenn unser Wunsch, das gesamte Institut mit Sonnenenergie zu versorgen, nicht realisiert werden konnte, so haben wir doch wenigstens auf dem gesamten Gelände heißes Wasser durch Sonnenwärme zur Verfügung. Wir richten weiter unseren herzlichen Dank an die Firma Consar, speziell an den Direktor Herrn Stefano Ramella Pezza, und seine Mitarbeiter. Ihr persönlicher Einsatz in diesem Projekt übertraf unsere Erwartungen. Ihre Bereitschaft, mit uns als dem Kunden Details besonders im Laborbereich in die Tat umzusetzen, hat im großen Maße dazu beigetragen, dieses Zentrum, so wie es heute vor Ihnen steht, zu realisieren. Darüber hinaus bietet die Gestaltung der Gebäude ausreichend Möglichkeiten für die zukünftige Entwicklung des KCCR.

Im Laufe der Jahre ist das KCCR unter anderem durch sein Logo in Ashantifarben und -symbolen auf dem Campus der Universität, in Ghana, aber auch im Ausland bekannt geworden. Entworfen wurde es von dem Künstler Atta Kwami, Dozent am College of Art, der auch weiterhin unserem Institut verbunden bleibt. Sein Entwurf für die Geländer des Treppenaufgangs und des Balkons wurde von Herrn Boakye, dem ehemaligen Direktor des Technology Consultancy Centre der Universität realisiert.

Herr Atta Kwami hat darüber hinaus zusammen mit seiner Frau Pamela Clarkson eine Ausstellung in unseren Räumen organisiert, woran er auch seine Studenten beteiligte.

Mein persönlicher Dank geht an Herrn Professor Frank Kwami, Vorsitzender des KCCR-Beirates, besonders für seine Unterstützung und Ratschläge in schwierigen Zeiten.

Ich möchte mich auch bei meinen Freunden und Kollegen im Bernhard-Nocht-Institut, aber besonders bei den Professoren Bernhard Fleischer und Rolf Horstmann bedanken. Entwürfe und Baupläne wurden so oft über das Internet geschickt, dass sie in der Lage waren, aktiv bei der Planung und Ausführung mitzuwirken. Auch die zahlreichen Kollegen, die inzwischen im KCCR Projekte durchführten, haben uns bei Laboreinrichtung und Gestaltung unterstützt.

Zum Schluss möchte ich mich bei jedem einzelnen Mitarbeiter des KCCR für die aktive Hilfe beim Umzug bedanken. Sie haben es ermöglicht, dass unter diesen erschwerten Bedingungen die meisten Projekte ohne Unterbrechung weiterlaufen konnten. Was ich von ihnen in den letzten Monaten und besonders in den letzten Wochen verlangte, ist nur auf Grund der guten Atmosphäre, die sich in den Jahren im KCCR entwickelt hat, möglich gewesen. In der Geschichte des KCCR beginnt nun ein neues Kapitel. Das KCCR hat in Ghana Wurzeln geschlagen, und wir auf werden dem erfolgreichen Weg fortschreiten.

Vielen Dank Ihnen allen.

## Diary 2004/2005 Termine 2004/2005

**12.-14. November 2004**

### Refresher-Kurs Tropenmedizin

Kursgebühr: 180,- EUR (für DTG-Mitglieder ermäßigt 145,- EUR)

Der Kurs richtet sich an Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Tropenmedizin, Ärzte mit dem DTG-Zertifikat Reisemedizin, Absolventen der Diplommkurse für Tropenmedizin und Ärzte, die G35-Untersuchungen durchführen.

*Informationen und Kontakt:*

Klinische Abteilung des Bernhard-Nocht-Instituts

Barbara Schoenewald

Tel. 040/4 28 18-391, Fax -394

E-mail: klinik@bni-hamburg.de

**18.-22.10 2004 und 25.-29.10.2004**

### "Medizin in den Tropen"

Kurs für medizinisches Fachpersonal (2 Module)

Kursgebühr: 420,- EUR

Der Kurs ist primär für Pflegepersonal bestimmt. Weitere Zielgruppen sind Hebammen, Medizinisch-Technische Assistenten, Gesundheitswirte und ähnliche Berufe.

*Informationen und Kontakt:*

Christina Mann

Tel. 040/42818-370, Fax -394

E-mail: mann@bni-hamburg.de

**10.-13.03.2005**

### 8. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

CCH Congress Centrum Hamburg

*Informationen:*

Congress Organisation

Claudia Schäfer

Tel.: 089/307 10 11

Fax: 089/307 10 21

E-mail: info@cocs.de

**April - Juni 2005**

### Diplomkursus Tropenmedizin

Der Kursus ist primär für Humanmediziner bestimmt. Auch Tierärzte und Biologen mit abgeschlossenem Hochschulstudium können zugelassen werden. Die erfolgreiche Teilnahme wird mit einem Diplom dokumentiert, das entsprechend der Weiterbildungsordnung der deutschen Ärztekammern Bedingung für den Erwerb der Zusatzbezeichnung "Tropenmedizin" ist.

*Informationen und Kontakt:*

Kursussekretariat

Ursula Schultze

Tel. 040/42818-511, Fax -512

E-mail: tropmed@bni-hamburg.de

## Impressum

### Herausgeber

Bernhard Fleischer

### Redaktion

Maren Adler

Barbara Ebert

Natalie Domagalski

### Bildbearbeitung / Fotografie

Klaus Jürries

### Druck

Druckerei in St. Pauli, Hamburg

ISSN 1616-4504

### Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Bernhard-Nocht-Str. 74

D-20359 Hamburg

Tel.: ++49-40-42818-0

Fax: ++49-40-42818-400

E-mail: [bni@bni-hamburg.de](mailto:bni@bni-hamburg.de)

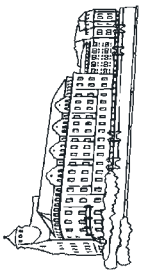
URL: [www.bni-hamburg.de](http://www.bni-hamburg.de)



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT  
FÜR TROPENMEDIZIN



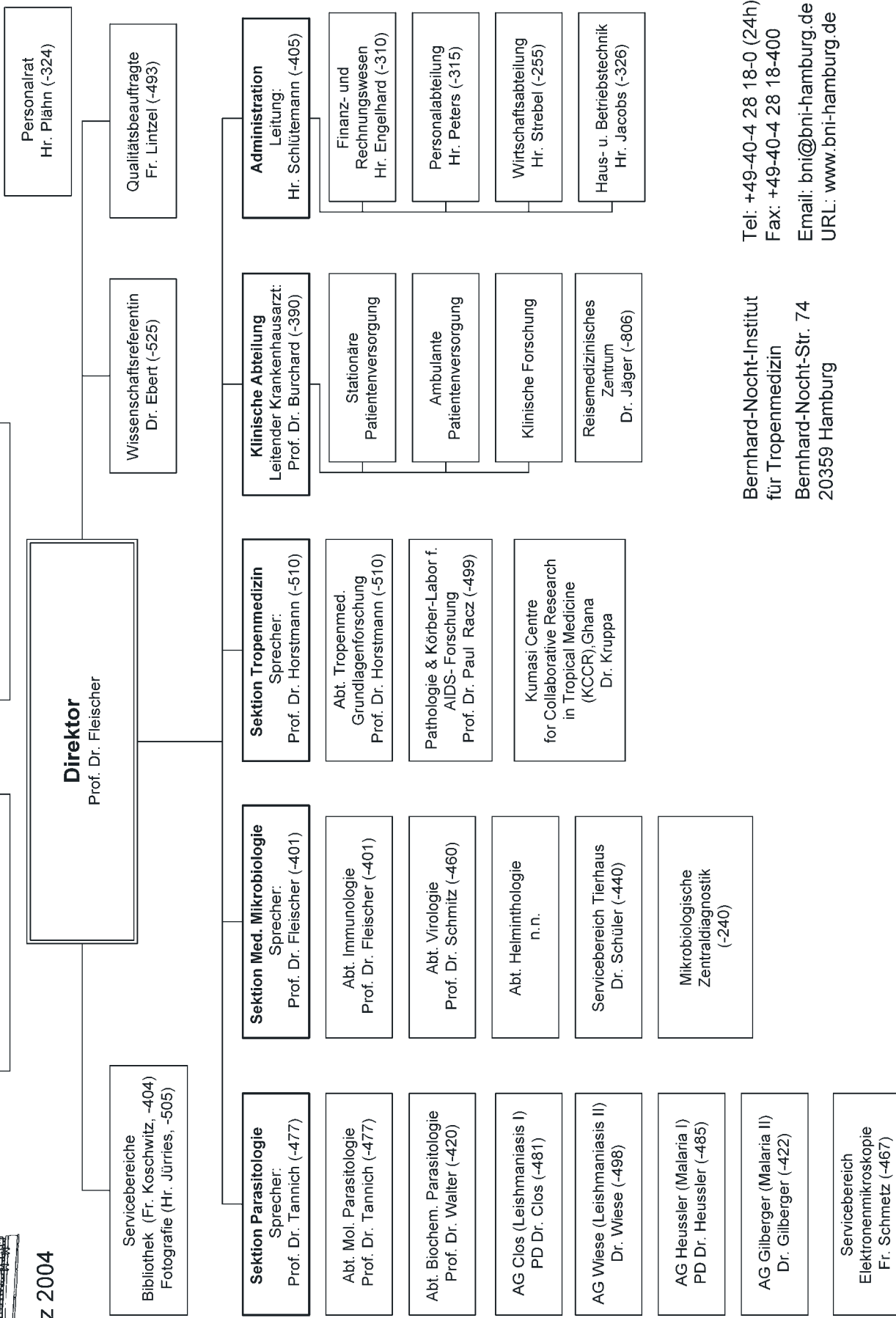
# BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN



Stand März 2004

Kuratorium

Wissenschaftlicher Beirat



Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin  
Bernhard-Nocht-Str. 74  
20359 Hamburg

Tel: +49-40-4 28 18-0 (24h)  
Fax: +49-40-4 28 18-400  
Email: [bni@bni-hamburg.de](mailto:bni@bni-hamburg.de)  
URL: [www.bni-hamburg.de](http://www.bni-hamburg.de)