

**NOVARTIS-PREIS  
FÜR THERAPIERELEVANTE PHARMAKOLOGISCHE FORSCHUNG**

Bitte freilassen

**Geschäftsstelle DGPT  
Novartis-Preis für therapierelevante  
Pharmakologische Forschung  
Achenbachstr. 43  
  
40237 Düsseldorf**

Lauf-Nr.

Eingang **EINGEGANGEN 22. Sep. 2014**  
Antwort

**BEWERBUNG bzw. NOMINIERUNG\*) von EINZELPERSONEN ODER ARBEITSGRUPPEN**

**I. Haupt-Bewerber (an den die Korrespondenz zu richten ist):**

Name Wettschureck	Vorname Nina	Akad. Titel Prof. Dr. med.
----------------------	-----------------	-------------------------------

Büro-Adresse Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research Dept. of Pharmacology Ludwigstraße 43 61231 Bad Nauheim	Geburtsjahr 1971
---	---------------------

Tel. 06032-7051214 Fax 06032-7051204  
E-Mail: nina.wettschureck@mpi-bn.mpg.de



Ort und Datum  
Bad Nauheim, 25.08.14

Unterschrift

\*) Bitte im Fall einer Nominierung ausfüllen:

**Diese Nominierung erfolgt durch:**

Name	Vorname	Akad. Titel
------	---------	-------------

Büro-Adresse

Tel. (       )

Fax (       )

E-Mail:

Ort und Datum	Unterschrift
---------------	--------------

## Mitbewerber

Name Schwaninger	Vorname Markus	Akad. Titel Prof. Dr. med.
---------------------	-------------------	-------------------------------

Büro-Adresse Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck	Geburtsjahr 1961
--	---------------------

Tel. 0451-5002680                      Fax 0451-5003327  
E-Mail: markus.schwaninger@pharma.uni-luebeck.de

Lübeck, 25.08.14



Ort und Datum	Unterschrift
---------------	--------------

## II. Angaben zum Antrag

### **Titel der eingereichten Arbeit, die Gegenstand der Bewerbung ist:**

Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE

### **Kennworte**

Multiple Sklerose, Neuroinflammation, neutrophile Granulozyten, GPR109A

### **Fachgebiet**

Neuropharmakologie, Immunpharmakologie

### **Abschluss der Arbeit (Angabe von Monat und Jahr)**

Januar 2014

## **Inhaltliche Kurzbeschreibung der eingereichten Arbeit, die Gegenstand der Bewerbung ist**

Seit Anfang 2014 ist Dimethylfumarat in Europa für die Basistherapie der Multiplen Sklerose zugelassen. Obwohl dessen Wirksamkeit in klinischen Studien belegt ist, war der zugrunde liegende Wirkmechanismus bislang noch unbekannt. In der eingereichten Arbeit ist es nun gelungen, diesen zu entschlüsseln. So besteht die Hoffnung, mit Hilfe dieses Wissens wirksamere Therapeutika entwickeln zu können.

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Dabei zerstört das Immunsystem die Myelin-Hüllen der Axone. Weder ist die Ursache der Multiplen Sklerose bekannt, noch ist die Krankheit bislang heilbar. Allerdings steht eine Reihe von Therapien zur Verfügung, die den Verlauf positiv beeinflussen können.

Die Basistherapie der Multiplen Sklerose beruht bislang zumeist auf beta-Interferonen oder dem Wirkstoff Glatirameracetat. In beiden Fällen erfolgt die Verabreichung durch parenterale Injektionen, was von vielen Patienten als erhebliche Belastung empfunden wird.

Dagegen entwickelt sich Dimethylfumarat (DMF) zu einem Hoffnungsträger, da es oral verabreicht werden kann. In klinischen Studien wurde eine zumindest vergleichbare Wirksamkeit zu den etablierten Wirkstoffen nachgewiesen. Die durch DMF verursachten Nebenwirkungen sind vergleichsweise moderat.

Zwar wird DMF schon seit rund zwanzig Jahren erfolgreich zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt, doch war bislang wenig verstanden, auf welche Weise es die Immunfunktion beeinflusst. Um den Wirkmechanismus aufzuklären, verwendete die Arbeitsgruppe von Nina Wettschureck und Markus Schwaninger ein standardisiertes Mausmodell für Multiple Sklerose. Bei diesem Modell der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) werden Mäuse mit Bestandteilen von Myelin immunisiert. Dies führt bei den Tieren zu neurologischen Ausfällen ähnlich der Multiplen Sklerose. Eine Behandlung mit DMF besserte die neurologische Symptomatik.

Einen Hinweis auf den Wirkmechanismus von DMF gaben Daten in der Literatur, dass ein Metabolit von DMF, Monomethylfumarat, *in vitro* als Agonist am Hydroxycarboxylsäure-Rezeptor 2 (HCA<sub>2</sub>) wirkt. Diese Spur verfolgte die Arbeitsgruppe, indem sie genetisch veränderte Mäuse, denen HCA<sub>2</sub> fehlt, mit DMF behandelte: In diesen Tieren konnte die Substanz das Auftreten von Lähmungserscheinungen nicht verhindern. Die therapeutische Wirkung des DMF wird folglich über den HCA<sub>2</sub>-Rezeptor vermittelt.

Bei HCA<sub>2</sub> handelt es sich um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der unter anderem auf neutrophilen Granulozyten vorkommt. Dazu passend wanderten weniger neutrophile Granulozyten in das Nervensystem DMF-behandelter Tiere ein als bei unbehandelten Tieren. Bei den HCA<sub>2</sub>-defizienten Tieren blieb die Zahl der eingewanderten Granulozyten trotz Behandlung mit DMF unverändert hoch.

In weiteren Experimenten an Zellkulturen zeigte sich, dass die Aktivierung des HCA<sub>2</sub>-Rezeptors für die Einwanderung der neutrophilen Granulozyten in das zentrale Nervensystem verantwortlich ist. DMF blockiert diese Einwanderung und verhindert so die Entzündung.

**Welche Aspekte der Arbeit sind neu?**

Die Arbeit zeigt erstmals, dass HCA<sub>2</sub> die protektive Wirkung von DMF im Mausmodell der Multiplen Sklerose vermittelt. Sie legt nahe, dass die Wirkung durch eine verminderte Einwanderung neutrophiler Granulozyten in das ZNS zustande kommt.

**Welche Aspekte sind bereits bekannt?**

Es war bereits bekannt, dass DMF sowohl bei Multipler Sklerose als auch im EAE Modell wirksam ist.

**Welche therapeutischen Fortschritte können eventuell von der eingereichten Arbeit erwartet werden?**

Die Kenntnis des Wirkmechanismus könnte die Grundlage für pharmakogenetische Studien sein, um Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen werden, frühzeitig zu identifizieren. Daneben ermöglicht die Kenntnis des Wirkmechanismus, andere HCA<sub>2</sub>-Agonisten zu testen und möglicherweise die Effektivität der Therapie zu steigern oder Nebenwirkungen zu verhindern.

**Mit welchen Preisen ist die eingereichte Arbeit bereits ausgezeichnet worden? Bitte geben Sie Namen, Ort und Jahr der Verleihung an.**

Keine

### III. Anlagen

#### 1. Einreichung von Publikationen

##### 1.1 Bereits publizierte Arbeiten, die zur Bewertung des Antrages herangezogen werden sollen

*(Bitte auf diesem Blatt Titel jeder Arbeit und ggf. Zeitschrift angeben; pro Titel 1 Kopie beilegen)*

Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, Grimm M, Karsten CM, Köhl J, Offermanns S, Wettschureck N\*, Schwaninger M\* (2014) Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. J Clin Invest 124: 2188-2192 (\*, contributed equally)

- 1.2 Bisher unveröffentlichte Arbeiten (Manuskripte, Zusammenfassung der Habilitationsschrift o. ä.), die zur Bewertung des Antrags herangezogen werden sollen und bereits zur Publikation eingereicht wurden**  
*(Bitte auf diesem Blatt Titel und ggf. Zeitschrift, die zur Publikation vorgesehen ist, angeben; pro Titel 1 Kopie beilegen)*

keine

**1.3 Sonstige neuere Publikationen des Bewerbers (max. 3 Arbeiten), nicht älter als 2 Jahre**

*(Bitte Titel und ggf. Zeitschrift angeben und pro Titel 1 Kopie beilegen)*

s. Anhang

**2. Wissenschaftlicher Lebenslauf und Publikationsliste**

	Lebenslauf	Publikationsliste der letzten 3 Jahre
Hauptbewerber	(H.W.) X	X
Mitbewerber	(M.S.) X	X
Mitbewerber		
Mitbewerber		



## Originalarbeiten der letzten 3 Jahre

1. Schölzke MN, Röttinger A, Murikinati S, Gehrig N, Leib C, Schwaninger M (2011) TWEAK regulates proliferation and differentiation of adult neural progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 46: 325-332
2. Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, Strigli A, Krenz A, Ridder DA, Vogel AB, Marti HH, Al-Abed Y, Planz O, Schwaninger M (2011) Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke* 42: 783-791
3. Schindowski K, von Bohlen und Halbach O, Strelau J, Ridder DA, Herrmann O, Schober A, Schwaninger M, Unsicker K (2011) Regulation of GDF-15, a novel TGF- $\beta$  superfamily member, in a mouse model of cerebral ischemia. *Cell Tissue Res* 343: 399-409
4. Neubert M, Ridder DA, Bargiotas P, Akira S, Schwaninger M (2011) Acute inhibition of TAK1 protects against neuronal death in cerebral ischemia (2011) *Cell Death Differ* 18: 1521-30
5. Zhang SJ, Buchthal B, Lau D, Hayer S, Dick O, Schwaninger M, Veltkamp R, Zou M, Weiss U, Bading H (2011) A signaling cascade of nuclear calcium-CREB-ATF3 activated by synaptic NMDA receptors defines a gene repression module that protects against extrasynaptic NMDA receptor-induced neuronal cell death and ischemic brain damage. *J Neurosci* 31: 4978-4990
6. Lang MF, Salinin S, Ridder DA, Kleesiek J, Hroudova J, Berger S, Schütz G, Schwaninger M (2011) A Transgenic Approach to Identify Thyroxine Transporter-Expressing Structures in Brain Development. *J Neuroendocrinol* 23: 1-10
7. Bargiotas P, Krenz A, Hormuzdi SG, Ridder DA, Herb A, Barakat W, Penuela S, von Engelhardt J, Monyer H, Schwaninger M (2011) Pannexins in ischemia-induced neurodegeneration. *Proc Natl. Acad Sci USA* 108: 20772-7
8. Ridder DA, Lang MF, Salinin S, Röderer JP, Struss M, Maser-Gluth C, Schwaninger M (2011) TAK1 in brain endothelial cells mediates fever and lethargy. *J Exp Med* 208: 2615-23
9. Hertel S, Schwaninger M, Helmchen C (2012). Combined toxicity of penicillin and aspirin therapy may elicit bilateral vestibulopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 115: 1114-1116.
10. Bargiotas P, Muhammad S, Rahman M, Jakob N, Trabold R, Fuchs E, Schilling L, Plesnila N, Monyer H, Schwaninger M (2012) Connexin 36 promotes cortical spreading depolarization and ischemic brain damage. *Brain Res* 15: 1479:80-5
11. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnölzer M, Lasischka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP (2012) Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 18: 926-33

12. Werner L, Müller-Fielitz H, Ritzal M, Werner T, Rossner M, Schwaninger M (2012) Involvement of doublecortin-expressing cells in the arcuate nucleus in body weight regulation. *Endocrinology* 153: 2655-64.
13. Müller-Fielitz H, Lau M, Jöhren O, Stellmacher F, Schwaninger M, Raasch W (2012) Blood pressure response to angiotensin II is enhanced in obese Zucker rats and is attributed to an aldosterone-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 166: 2417-29
14. Bargiotas P, Krenz A, Monyer H, Schwaninger M (2013) Functional outcome of pannexin-deficient mice after cerebral ischemia. *Channels* 6:453-456.
15. Djuric Z, Muhammed K, Fleming T, Murikinati S, Piel D, Von Bauer R, Bea F, Herzig S, Zeier M, Liou HC, Pizzi M, Isermann B, Hecker M, Schwaninger M, Bierhaus A, Nawroth PP (2012) Targeting NFkappaB subunit-specific activation prevents stress-dependent atherothrombotic gene expression. *Mol Med* 18: 1375-1386
16. Ruud J, Wilhelms DB, Nilsson A, Eskilsson A, Tang YJ, Ströhle P, Caesar R, Schwaninger M, Wunderlich T, Bäckhed F, Engblom D, Blomqvist A (2013) Inflammation- and tumor-induced anorexia and weight loss require MyD88 in hematopoietic/myeloid cells but not in brain endothelial or neural cells. *FASEB J* 27: 1973-80
17. McGuire C, Rahman M, Schwaninger M, Beyaert R, von Loo G (2013) The ubiquitin editing enzyme A20 (TNFAIP3) is upregulated during middle cerebral artery occlusion but does not influence disease outcome. *Cell Death Dis* 4: e531
18. Rosell A, Agin V, Rahman M, Morancho A, Ali C, Koistinaho J, Wang X, Vivien D, Schwaninger M, Montaner J. (2014) Distal occlusion of the Middle Cerebral Artery in Mice: Are We Ready to Assess Long-Term Functional Outcome? *Transl Stroke Res*: 4, 1297-307.
19. Heinonen AM, Rahman M, Dogbevia G, Jakobi H, Wöfl S, Sprengel R, Schwaninger M (2014) Neuroprotection by rAAV-mediated gene transfer of bone morphogenic protein 7. *BMC Neurosci* 15: 38
20. Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, Grimm M, Karsten CM, Köhl J, Offermanns S, Wettschureck N, Schwaninger M. (2014) Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *J Clin Invest* 124: 2188-2192.
21. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Müller-Fielitz H, Pokorna B, Vollbrandt T, Stölting I, Nadrowitz R, Okun JG, Offermanns S, Schwaninger M (2014) The  $\beta$ -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun* 5: 3944
22. Wilhelms D, Kirilov M, Mirrasekhian E, Eskilsson A, Kugelberg U, Klar C, Ridder D, Herschman H, Schwaninger M, Blomqvist A, Engblom D (2014) Deletion of prostaglandin E2 synthesizing enzymes in brain endothelial cells attenuates inflammatory fever. *J Neurosci*, in Druck

## Reviews und Buchbeiträge

1. Schwaninger M (2011) Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität zu Lübeck. In: Geschichte und Wirken der pharmakologischen, klinisch-pharmakologischen und toxikologischen Institute im deutschsprachigen Raum. Hrsg.: A. Philippu. Berenkamp.
2. Ridder DA, Schwaninger M (2012) In search of the neuroprotective mechanism of thiazolidinediones in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 238: 133-137
3. Ridder DA, Schwaninger M (2013) TAK1 inhibition for treatment of cerebral ischemia. *Exp Neurol* 239: 68-72
4. Wenzel J, Assmann J, Schwaninger M (2014) Thrombomodulin – a new target at the crossroad of coagulation and inflammation. *Curr Mol Chem* 21: 2025-2034



## CURRICULUM VITAE

**Name** Prof. Dr. med. Nina Wettschureck  
**Adresse** Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Abteilung  
Pharmakologie, Ludwigstr. 43, 61231 Bad Nauheim; Zentrum für  
Molekulare Medizin, Universitätsklinikum Frankfurt/M  
**Telefon** 06032-7051214  
**Email** Nina.Wettschureck@mpi-bn.mpg.de  
**Geburtsdatum** 12.01.1971

### Akademischer und beruflicher Werdegang

1990 Abitur  
1990-1996 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang von Goethe-  
Universität Frankfurt/Main  
1998 Dissertation am Institut für Immunhämatologie/ Blutspendedienst  
Frankfurt/M (Prof. Dr. E. Seifried)  
1996-1998 Ärztin im Praktikum an der Poliklinik V der Ruprecht-Karls-  
Universität Heidelberg  
1998-2000 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharma-kologie der  
Freien Universität Berlin  
Dozentin im Kursus der Allgemeinen Pharmakologie  
2000-2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Molekulare  
Pharmakologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
2002 Oskar-Lapp-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für  
Kardiologie  
2002-2009 Wissenschaftliche Assistentin am Institut für Molekulare  
Pharmakologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
2007 Fachärztin für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie  
2007 Habilitation im Fach Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie  
Seit 2009 Gruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Herz- und  
Lungenforschung, Abt. Pharmakologie, Bad Nauheim  
Seit 2012 Professorin für Molekulare Pharmakologie am Zentrum für  
Molekulare Medizin, Universität Frankfurt

## Originalarbeiten der letzten 3 Jahre

Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, Grimm M, Karsten CM, Köhl J, Offermanns S, Wettschureck N\*, Schwaninger M: Hydroxy-carboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *J Clin Invest*, accepted.

(\*contributed equally)

Zippel N, Malik RA, Frömel T, Popp R, Bess E, Strilic B, Wettschureck N, Fleming I, Fisslthaler B. (2013) Transforming Growth Factor- $\beta$ -Activated Kinase 1 Regulates Angiogenesis via AMP-Activated Protein Kinase- $\alpha$ 1 and Redox Balance in Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33:2792-9.

Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S (2013) Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell* 24:130-7.

Sivaraj KK, Takefuji M, Schmidt I, Adams RH, Offermanns S, Wettschureck N (2013) G13 controls angiogenesis through regulation of VEGFR-2 expression. *Dev. Cell* 25:427-34

Takefuji M Krüger M, Sivaraj KK, Kaibuchi K, Offermanns S, Wettschureck N (2013) RhoGEF12 controls cardiac remodeling by integrating G-protein- and integrin-dependent signaling cascades. *J. Exp. Med.* 210: 665-673

Takefuji M, Wirth A, Lukasova M, Takefuji S, Boettger T, Braun T, Althoff T, Offermanns S, Wettschureck N (2012) A G13-Mediated Signaling Pathway is Required for Pressure Overload-Induced Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Circulation* 126: 1972-1982

Althoff TF, Juarez JA, Troidl K, Tang C, Wang S, Wirth A, Takefuji M, Wettschureck N, Offermanns S (2012) Procontractile G protein-mediated signaling pathways antagonistically regulate smooth muscle differentiation in vascular remodeling. *J Exp Med* 209: 2277-2290

Tappe-Theodor A, Constantin CE, Tegeder I, Lechner SG, Langeslag M, Lepczynsky P, Wirotanseng RI, Kurejova M, Agarwal N, Nagy G, Todd A, Wettschureck N, Offermanns S, Kress M, Lewin GR, Kuner R (2012) G $\alpha$ (q/11) signaling tonically modulates nociceptor function and contributes to activity-dependent sensitization. *Pain* 153:184-96.

Ogata N, Shinoda Y, Wettschureck N, Offermanns S, Takeda S, Nakamura K, Segre GV, Chung UI, Kawaguchi H (2011) G  $\alpha$ (q) signal in osteoblasts is inhibitory to the osteoanabolic action of parathyroid hormone. *J Biol Chem.* 286:13733-40

## 1. Persönliche Angaben

Name	Prof. Dr. med. Markus Schwaninger
Adresse	Dienstlich: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Ratzeburger Allee 160, Tel.: 0451-500-0, Fax: 0451-500-3327, email: <a href="mailto:markus.schwaninger@uni-luebeck.de">markus.schwaninger@uni-luebeck.de</a> , Homepage: <a href="http://www.pharma.uni-luebeck.de">http://www.pharma.uni-luebeck.de</a>
Geburtsdatum	3.Mai 1961, Freiburg i. Br.

## 2. Akademischer Werdegang

1980	Abitur
1980-1987	Medizinstudium in Freiburg
1983 - 1986	Doktorarbeit am Pharmakologischen Institut, Universität Freiburg (Doktorvater: Prof. Dr. W. Knepel)
1986/1987	Praktisches Jahr am Hammersmith Hospital und Institute of Neurology, London, und am Kantonsspital Basel
1988	Fritz Külz-Preis der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie
2000	Habilitation für Klinische Neuropharmakologie, Universität Heidelberg

## 3. Beruflicher Werdegang

1987	Approbation als Arzt
1987 - 1990	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Rudolf Virchow, Berlin (Leiter: Prof. Dr. D. Janz)
1991 - 1995	Wissenschaftlicher Assistent in der Abt. Molekulare Pharmakologie, Universität Göttingen (Leiter: Prof. Dr. W. Knepel)
1995 -2005	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg (Leiter: Prof. Dr. W. Hacke); ab 1995 Arbeitsgruppenleiter <i>Molekulare Schlaganfallforschung</i> ; ab 2000 Oberarzt
1997	Weiterbildung in Klinischer Pharmakologie, Abt. Klinische Pharmakologie, Universität Heidelberg (Leiter: Prof. Dr. I. Walter-Sack)
1998	Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
2000	Facharzt für Neurologie
2005-2007	Leiter der Sektion <i>Molekulare Neuropharmakologie</i> , Abteilung Neurologie und Klinische Neurobiologie, Universität Heidelberg
2007-2010	Professur für Pharmazeutische Pharmakologie, Universität Heidelberg
Seit 1.2.11	Professur für Pharmakologie und Toxikologie, Direktor des Instituts für Exp. und Klin. Pharmakologie und Toxikologie, Universität zu Lübeck

