

Aus dem Institut für Pharmakologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der (Pro-)Reninrezeptor und seine Interaktion mit dem  
Wnt-Signalweg

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Maike Bernhard

aus Bad Schwalbach

Datum der Promotion: 14.02.2014

Un scientifique dans son laboratoire est non seulement un technicien : il est aussi un enfant placé devant des phénomènes naturels qui l'impressionnent comme des contes de fées.

Marie Curie

## Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung.....Seite	4
Anteilerklärung an der ausgewählten Publikation.....Seite	5
Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....Seite	6
Lebenslauf.....Seite	14
Publikationsliste.....Seite	15
Danksagung.....Seite	16

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Sarah Maïke Bernhard, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der (Pro-)Reninrezeptor und seine Interaktion mit dem Wnt-Signalweg selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an der ausgewählten Publikation entsprechen denen, die in der untenstehenden Erklärung angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

26.03.2013

Sarah Bernhard

## **Anteilerklärung an der ausgewählten Publikation**

Sarah Maike Bernhard hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Bernhard SM, Seidel K, Schmitz J, Klare S, Kirsch S, Schrezenmeier E, Zaade D, Meyborg H, Goldin-Lang P, Stawowy P, Zollmann FS, Unger T, Funke-Kaiser H.,  
The (pro)renin receptor ((P)RR) can act as a repressor of Wnt signaling.,  
Biochemical Pharmacology, 2012

Die Versuchsplanung der Experimente zu dieser Publikation ist zu großen Teilen (ca. 80%) eigenständig durch die Promovendin erfolgt. Ihr Anteil an der Gesamtdurchführung betrug mindestens 60%, was auch die Etablierung der Fruinaktivitätsmessung als neue Methode am Institut und den Aufbau der Kooperation mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin DHZB beinhaltete.

Im einzelnen hat sie Primer für die Tcf/ Lef-Motive und Furin designt und die entsprechenden Polymerase-Kettenreaktionen (PCRs) sowie die Klonierungen in Reporter- und Expressionsplasmide vorgenommen. Die Transfektionen der Reporterplasmide, der Expressionsplasmide und der siRNAs für die dargestellten Experimente wurden zu ca. 75% durch die Promovendin ausgeführt. An Probenaufarbeitung und Ergebnisauswertung hatte sie ebenfalls großen Anteil, was Lumineszenzmessung (zu ca. 80% durch die Promovendin), RNA-Isolierung (zu ca. 90% durch die Promovendin), quantitative Echtzeit-PCR (qPCR) inklusive Primerdesign für Furin (zu ca. 90% durch die Promovendin), Furinaktivitätsmessung am Deutschen Herzzentrum Berlin DHZB (zu ca. 80% durch die Promovendin) und die Probenaufarbeitung für das Western Blotting (zu je ca. 60% durch die Promovendin) beinhaltete.

Die Erstellung von Manuskript und Abbildungen erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Letztautor, wobei die Abbildungen zu ca. 95% und das Manuskript zu ca. 50% durch die Promovendin generiert wurden.

Sarah Bernhard

## **Publikation**

"The (pro)renin receptor ((P)RR) can act as a repressor of Wnt signalling"

Quelle: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.09.020>

















## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen  
in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

2012 *The (pro)renin receptor ((P)RR) can act as a repressor of Wnt signalling.*

Bernhard SM, Seidel K, Schmitz J, Klare S, Kirsch S, Schrezenmeier E, Zaade D, Meyborg H, Goldin-Lang P, Stawowy P, Zollmann FS, Unger T, Funke-Kaiser H.

Biochem Pharmacol. 2012 Dec 15.

*Moderate Correlations of in vitro versus in vivo Pharmacokinetics Questioning the Need of Early Microsomal Stability Testing.*

Schrezenmeier E, Zollmann FS, Seidel K, Böhm C, Schmerbach K, Kroh M, Kirsch S, Klare S, Bernhard S, Kappert K, Goldin-Lang P, Skuballa W, Unger T, Funke-Kaiser H.

Pharmacology. 2012 Dec.

2013 *The (pro)renin receptor ((P)RR) mediates constitutive, PLZF-independent pro-proliferative effects which are inhibited by bafilomycin but not genistein.*

Kirsch S, Schrezenmeier E, Klare S, Zaade D, Seidel K, Schmitz J, Bernhard SM, Slack M, Goldin-Lang P, Unger T, Zollmann F, Funke-Kaiser H

Int J Mol Med. in press.

## Danksagung

Das Zustandekommen dieser Arbeit wäre ohne die Hilfe und Unterstützung vieler anderer nicht möglich gewesen, wofür ich mich hier in aller Form bedanken möchte. Viele Kolleginnen und Kollegen im Labor, ganz besonders aber die Mitdotorandinnen und Mitdotoranden meiner Arbeitsgruppe, haben mir nicht nur mit Rat und Tat zur Seite gestanden, sondern haben die Jahre der Forschung zu einer schönen Zeit gemacht und sind zu echten Freunden geworden, die ich auch in Zukunft nicht missen möchte.

Vor allem bedanken möchte ich mich natürlich bei meinem fachlichen Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. med. Heiko Funke-Kaiser, der in jeder Labor- und Lebenslage für konstruktive Diskussionen zur Verfügung stand und mein wissenschaftliches Weltbild ganz wesentlich geprägt hat.

Besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Jennifer Schmitz, die mit unerschütterlicher Ruhe und Geduld meine praktische Betreuung übernommen und mir mit stets freundlichem offenen Ohr sehr viel beigebracht hat.

Erwähnen möchte ich hier auch Frau Dr. rer. nat. Kerstin Seidel, ehemalige Mitdotorandin und Technische Assistentin und unsere Technische Assistentin Frau Dipl.-Biol. Sabrina Klare, die immer eine großartige und nicht wegzudenkende Stütze waren, sowie Frau Dr. rer. nat. Petra Goldin-Lang, die immer den Überblick behalten hat.

Dank gilt auch der Studienstiftung des deutschen Volkes, die mich während Studium und Forschungsjahr finanziell und ideell unterstützt hat.

Meiner Familie, vor allem meinen Geschwistern und Großeltern, den vielen Freundinnen und Freunden und meinem langjährigen Partner Paul-László Häßle, die immer für mich da waren, obwohl ich ihnen deutlich weniger Zeit widmen konnte als ich es gerne getan hätte, danke ich von ganzem Herzen für ihre Unterstützung.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern, die mich immer unterstützt, mich bei allem begleitet und ermutigt und mir unglaublich viel ermöglicht haben.

Vielen Dank!