

Aus der Franz Volhard Klinik  
am Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin

Direktor: Prof. Dr. Rainer Dietz

Charité Campus Berlin-Buch & Campus Virchow-Klinikum  
Universitätsmedizin Berlin

Transkriptionsfaktoren als pharmakologische Zielproteine  
bei Inflammation und kardialem Remodelling

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia legendi  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von

Dr. med. Martin W. Bergmann

Berlin 2004

Datum der Disputation:

29. Oktober 2004

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite	
<u>I) Einleitung</u>	3	
<u>II) Eigene Originalarbeiten</u>		
<i>A) Spezifische Transkriptionsfaktoren bei entzündlichen Lungenerkrankungen</i>	8	
1) Signaltransduktionswege der Zytokin-induzierten NF- $\kappa$ B Aktivierung	10	
2) Inhibition der GM-CSF Freisetzung durch Glukokortikoide	17	
<i>B) Spezifische Transkriptionsfaktoren bei Herzinsuffizienz</i>	28	
1) NF- $\kappa$ B als Überlebensfaktor bei der TNF- $\alpha$ induzierte Apoptose von Kardiomyozyten	29	
2) Statine als Überlebensfaktoren bei der Apoptose von Kardiomyozyten	41	
3) Signalpfade der Hypertrophie von Kardiomyozyten nach Hypoxie/Reoxygenierung	52	
<u>III) Diskussion</u>	78	
<u>IV) Zusammenfassung</u>	82	
<u>V) Terminologie</u>	84	
<u>VI) Abkürzungsverzeichnis</u>	85	
<u>VII) Danksagung</u>	87	
<u>VIII) Literaturverzeichnis</u>	88	
<u>IX) Namen der Gutachter:</u>		
Prof.Dudenhausen	Prof. Luft	Herr Kliewe
Prof. Dietz	Prof. Stangl	(studentischer Vertreter)
Prof. von Harsdorf	Prof. Jordan	
Prof. Köttgen	Priv.-Doz. Dr. Pauschinger	

# CURRICULUM VITAE DR. MED. MARTIN W BERGMANN

BERLIN, 13. SEPTEMBER 2004

## I. BIOGRAPHIE

NAME: Dr. Martin W. Bergmann, geb. Uebelhoer  
Geburtsdatum: 24. Mai 1967 in Bielefeld

STAATS-  
ANGEHÖRIGKEIT: Deutschland

FAMILIENSTAND: verheiratet mit Dr. med. Regine Bergmann-Lips, 2 Kinder

ADRESSE: Klinische und Molekulare Kardiologie  
Prof. Rainer Dietz  
Franz Volhard Klinik  
Helios Klinikum Berlin  
Charité Campus Buch  
Humboldt Universität  
Wiltbergstr. 50  
D-13125 Berlin

TELEFON: +49 30 9417-2568

FAX: +49 30 9417-2300

### AKTUELLE POSITION:

Ausbildungsstelle Herzkatheterlabor FVK  
Helmholtz Research Fellow MDC, Charité Campus Buch  
Gruppenleiter „Clinical and Molecular Cardiology“,  
Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin

## II. AKADEMISCHE UND KLINISCHE ABSCHLÜSSE

5/1993 3. Staatsexamen im Fach Humanmedizin

1990-93 Doktorarbeit Arbeitsgruppe Pneumologie I. Medizinische Klinik, CAU Kiel;  
Abschluß mit Magna cum laude

6/1993 Basic and Clinical science examination “educational commission for foreign  
medical graduates, ECFMS“, USA

1996 Fachkunde Rettungsdienst

9/2001 Facharzt für Innere Medizin, Ärztekammer Berlin

6/2004 Zusatzbezeichnung „Spezielle Internistische Intensivmedizin“,  
Ärztekammer Berlin

### III. AUSZEICHNUNGEN

- 1/2002        Helmholtz-Stipendium des Max-Delbrück Zentrums für Molekulare Medizin
- 7/2002        New Investigator Award of the American Heart Association,  
Conference on „Advances in the Molecular and Cellular Mechanisms of  
Heart Failure“  
abstract: „Pravastatin inhibits cardiomyocyte apoptosis“

### IV. AKADEMISCHE POSITIONEN

- 1993-94        AiP, I. Medizinische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel,  
Prof. U.R. Fölsch und Prof. R. Simon
- 1/1995-3/96    wissenschaftlicher Assistent, I. Medizinische Klinik der  
Christian-Albrechts-Universität Kiel
- 4/1996-3/98    Ausbildungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft,  
Prof. P.J. Barnes, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London,  
UK
- 4/1998-heute    wissenschaftlicher Assistent, Klinische und Molekulare Kardiologie, Franz-  
Volhard-Klinik am Max-Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Charité  
Campus Buch, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität, Berlin;

### V. KLINISCHE AUSBILDUNG

- 12/1993 – 4/1995        Kardiovaskuläre und gastroenterologische Intensivstation,  
I. Medizinische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel,  
Prof. R. Simon und Prof. U.R. Fölsch
- 5/1995 – 4/1996        Allgemein-onkologische Station, I. Medizinische Klinik der  
Christian-Albrechts-Universität Kiel
- 9/1998 – 9/1999        Überwachungsstation der Franz-Volhard-Klinik am Max-Delbrück  
Centrum für Molekulare Medizin, Prof. R. Dietz, Charité Campus  
Buch, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität, Berlin
- 10/1999 – 7/2001        Kardiologische Intensivstation, Franz-Volhard-Klinik am Max-  
Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Charité Campus Buch,  
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität, Berlin

10/2001 – heute	Hintergrunddienste Intensivstation, Franz Volhard Klinik, Charité Campus Buch, Berlin
8/2001 – 3/2002	Echokardiografie, Franz Volhard Klinik, Charité Campus Buch, Berlin
10/2002 – heute	Herzkatheterlabor, Franz Volhard Klinik, Dr. C. Michael Groß, Charité Campus Buch, Berlin

## LEHRTÄTIGKEIT

7/1993-4/96: Kurs Innere Medizin I („Klopfkurs“) während der Semesterzeiten  
 Christian-Albrechts Universität Kiel, I. Innere Medizin, Prof. U.R. Fölsch  
Summe: 12h

1998-5/2003:

Kurs Innere Medizin I („Klopfkurs“); Blockkurs  
 Kurs Innere Medizin II; Blockkurs; Blockkurs  
 FVK, Charité Campus Buch, Prof. R. Dietz  
je 2h/Semester; Summe 20h

Vorlesungsreihe „Der interessante klinische Fall“ an der FVK  
 Teilnehmer: Einladungen an alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Campus  
 Charité Buch sowie Medizin-Studenten im praktischen Jahr und – Doktoranden  
je Semester 1h; Summe 6h

Vorlesungen im Rahmen der Serie „Notfallvorlesung“ FVK,  
 Thema: Hämodynamik  
 Teilnehmer: Einladungen an alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Campus  
 Charité Buch sowie Medizin-Studenten im praktischen Jahr und – Doktoranden  
je Semester 1h; Summe 6h

Vorlesungen im Rahmen der Fortbildungsveranstaltungen Intensivstation FVK  
 Themen: Asthma/COPD; Beatmung; intra-aortale Ballongegenpulsation  
 Teilnehmer: Einladungen an alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Campus  
 Charité Buch sowie Medizin-Studenten im praktischen Jahr  
je Semester 1h; Summe 6h

Vorlesungen im Rahmen des „Wollenbergerseminars“, Vorlesungsreihe  
 kardiovaskuläre Medizin am Campus Buch (seit 6/2001)  
 Teilnehmer: Einladungen an alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Campus  
 Charité Buch sowie Medizin-Studenten im praktischen Jahr und – Doktoranden  
je 2h/Semester; Summe 18h

6/2003 – 7/2004:

Rotationspraktikum Innere Medizin 3./4. Klinisches Semester:

17.6.2003: Themen Klappenvitien, akuter Infarkt, instabile Angina mit Fallbeispiel  
Zeit: 3h

24.9.2003: Themen Differentialdiagnose Dyspnoe, Fallbeispiele  
Zeit: 2h

1.12.2003: Themen Aortenstenose, Mitralinsuffizienz, Fallbeispiele  
Zeit: 3h

28.1.2004: Reformstudiengang Thema „Herzinfarkt“  
Zeit: 2h

3.3.2004: Thema Differentialdiagnose Thoraxschmerz, Fallbeispiele  
Zeit: 3h

26.4.2004: Thema akutes Lungenödem, Fallbeispiele  
Zeit: 3h

Klinischer Untersuchungskurs, 1./2. klinisches Semester (Blockkurs)

23.9. – 25.9.2003: klinische Untersuchungen des Herzens und der Lunge  
Zeit: 6h

2.3. – 4.3.2004: klinische Untersuchungen des Herzens und der Lunge  
Zeit: 6h

Vorlesungen im Rahmen der Fortbildungsveranstaltungen Intensivstation FVK

Teilnehmer: Einladungen an alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Campus Charité Buch sowie Medizin-Studenten im praktischen Jahr

Thema Asthma/COPD, Beatmung, intra-aortale Ballonpumpe  
15.9.03; 3.11.03; 21.1.04; 25.2.04; 7.4.04; 2.6.04; 30.6.04

Zeit: 7h

Vorlesung im Rahmen der Serie „Mittwochseminar“

Teilnehmer: Einladungen an alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Campus Charité Buch sowie Medizin-Studenten im praktischen Jahr

Thema: Hämodynamik, 17.5.2004

Zeit: 1h

---

Gesamtsumme:

104h

gez. Prof. Dr. Rainer Dietz  
Direktor der Abteilung Klinische und Molekulare Kardiologie  
Franz-Volhard Klinik am MDC  
Charité Campus Buch

## PUBLIKATIONEN UND AUSGEWÄHLTE PRÄSENTATIONEN

### i. Erst-/ Letzt-autorenschaften

1. **M. Uebelhoer**, B. Bewig, M. Oldigs, D. Nowak, H. Magnussen, W. Petermann and J. Barth. "Protein profile in bronchoalveolar lavage fluid from patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis as revealed by SDS-PAGE and Western blot analysis." *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 617-623.  
IP: 1.0
2. **M. Uebelhoer**, B. Bewig, H. Kreipe, D. Nowak, H. Magnussen and J. Barth. "Modulation of fibroblast activity in histiocytosis X by platelet- derived growth factor." *Chest* 1995; 107: 701-705.  
IP: 3.0
3. **M. Uebelhoer**, B. Bewig, K. Sternberg, K. Rabe, D. Nowak, H. Magnussen and J. Barth. "Alveolar macrophages from bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary histiocytosis x: determination of phenotypic and functional changes." *Lung* 1995; 173: 187-195.  
IP: 1.1
4. **M. Bergmann**, S. Jonasson, N. Klause, F. Engler, D. Kirsten, and J. Barth. Analysis of Immunoglobulins in Sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 1997; 14: 105-208  
IP: 2.9
5. **M. Bergmann**, A. Tiroke, H. Schafer, J. Barth, and A. Haverich. Gene expression of profibrotic mediators in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Scand. Cardiovasc. J* 1998; 32 :97-103  
IP: 0.9
6. **M. Bergmann**, L.Hart, M.Lindsay, P.J. Barnes, R. Newton. I $\kappa$ B $\alpha$  degradation and nuclear factor- $\kappa$ B DNA binding are insufficient for interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  induced  $\kappa$ B-dependent transcription. *J Biol Chem* 1998, 273:6607-6610  
IP: 7.3
7. **M. Bergmann**, P. J. Barnes, and R. Newton. Molecular Regulation of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Human Lung Epithelial Cells by Interleukin (IL)-1beta, IL-4, and IL-13 Involves Both Transcriptional and Post-Transcriptional Mechanisms. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 22:582.-589  
IP: 4.2
8. **M.W. Bergmann**, Loser P, Dietz R, Harsdorf R. Effect of NF- kappa B Inhibition on TNF-alpha -induced Apoptosis and Downstream Pathways in Cardiomyocytes. *J .Mol. Cell Cardiol.* 2001;33:1223-1232.  
IP: 5.1



9. Newton R, Staples KJ, Hart L, Barnes PJ, **Bergmann MW**. GM-CSF expression in pulmonary epithelial cells is regulated negatively by posttranscriptional mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287:249-53.  
IP: 3.0
10. **M. W. Bergmann**, K. J. Staples, Smith SJ, Barnes PJ, Newton R. "Glucocorticoid inhibition of GM-CSF from T cells is independent of control by NF- $\kappa$ B and CLE0." *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004; 30:555-563  
IP: 4.2
11. **M. W. Bergmann**, Staples KJ, Hart L, Barnes PJ, Newton R. Dexamethason inhibits T-cell GM-CSF release independent of NF- $\kappa$ B. Role of post-transcriptional mechanisms. *Immunology* 2004, 111:430-434  
IP: 2.7
12. El Jamali A, Freund C, Rechner C, Scheidereit C, Dietz R, **Bergmann MW**: Reoxygenation after severe hypoxia induces cardiomyocyte hypertrophy in vitro: Activation of CREB downstream of GSK3 $\beta$ . *FASEB J* 2004, 18:1096-98  
IP: 7.3
13. **M. W. Bergmann**, Rechner C., Freund C. , El Jamali A., Dietz R.: Statins inhibit cardiomyocyte apoptosis by inhibition of GSK3 $\beta$ : stabilization of  $\beta$ -catenin. *J Mol Cell Cardiol* 2004, 37:681-690  
IP: 5.1
14. C. Freund, R. Schmidt-Ullrich , W. Schneider, P. Loser, A. El-Jamali, R. Dietz, C. Scheidereit , **M.W. Bergmann**. Requirement of NF- $\kappa$ B in angiotensin II- and isoproterenol-induced cardiac hypertrophy *in vivo*. *Circulation* 2004, *in revision*

**Summe Impaktpunkte:** 47.8

**ii) KOAUTORENSCHAFTEN:**

- A. R. Newton, L.M.E. Kuitert, **M. Bergmann**, I.M. Adcock, P.J. Barnes. Evidence for involvement of NF- $\kappa$ B in the transcriptional control of COX-2 gene expression by IL-1 $\beta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1997; 237:28-32  
IP: 3.0
- B. R. Newton, L.A. Hart, D.A. Stevens, **M. Bergmann**, L.E. Donnelly, I.M. Adcock, P.J. Barnes. Effect of dexamethasone on IL-1 $\beta$  -induced NF- $\kappa$ B and  $\kappa$ B-dependent transcription in epithelial cells. *Eur J Biochem* 1998, 254:81-89  
IP: 3.0

- C.** R. Newton, J. Seybold, LM E. Kuitert, **M. Bergmann**, P. J. Barnes. Repression of COX-2 and PGE2 Release by Dexamethasone Occurs by Transcriptional and Post-transcriptional Mechanisms Involving Loss of Polyadenylated mRNA. *J Biol Chem* 1998; 273:32312-21  
IP: 7.1
- D.** K. J. Staples, **M. Bergmann**, P. J. Barnes, and R. Newton. Stimulus-specific inhibition of IL-5 by cAMP-elevating agents and IL-10 reveals differential mechanisms of action. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 2000; 273 :811-815  
IP: 3.0
- E.** K.J. Staples, **M. Bergmann**, Tomita K, Houslay MD, McPhee I, Barnes PJ, Giembycz MA, Newton R. Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate (cAMP)-Dependent Inhibition of IL- 5 from Human T Lymphocytes Is Not Mediated by the cAMP-Dependent Protein Kinase A. *J.Immunol.* 2001;167:2074-80.  
IP: 7.1
- F.** Mehrhof FB, Muller FU, **Bergmann MW**, Li P, Wang Y, Schmitz W, Dietz R, von Harsdorf R. In Cardiomyocyte Hypoxia, Insulin-Like Growth Factor-I-Induced Antiapoptotic Signaling Requires Phosphatidylinositol-3-OH-Kinase- Dependent and Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Activation of the Transcription Factor cAMP Response Element-Binding Protein. *Circulation.* 2001;104:2088-2094.  
IP: 10.3
- G.** Staples KJ, **Bergmann MW**, Barnes PJ, Newton R. Evidence for post-transcriptional regulation of interleukin-5 by dexamethasone. *Immunology.* 2003;109:527-535.  
IP: 3.0
- H.** Catley MC, Chivers JE, Cambridge LM, Holden N, Slater DM, Staples KJ, **Bergmann MW**, Loser P, Barnes PJ, Newton R. IL-1beta-dependent activation of NF-kappaB mediates PGE2 release via the expression of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase. *FEBS Lett.* 2003;547:75-79.  
IP: 3.9
- I.** Catley MC, Cambridge LM, Nasuhara Y, Ito K, Chivers JE, Beaton A, Holden NS, **Bergmann MW**, Barnes PJ, Newton R. Inhibitors of protein kinase C (PKC) prevent activated transcription: role of events downstream of NF-kappaB DNA binding. *J Biol Chem.* 2004;279:18457-18466.  
IP: 7.1
- J.** Birkenfeld A, **Bergmann M**, Brasen JH, Luft FC, Neumann H. A paraganglioma parasitizing the left circumflex coronary artery. *Am J Med.* 2004;116:787-788.  
IP: 4.9

**Summe Impaktpunkte:**

**52.4**

**ii. Genebank submission:**

EMBL Nucleotide Sequence Database Acc. No. AJ224149; 3289bp GM-CSF Promoter Fragment; M. Bergmann and R. Newton

**iii. Ausgewählte Abstracts (kardiovaskulär)**

1. **M. Bergmann**, J. Bechstein, F. Mehrhof, R. Dietz, R. v. Harsdorf. Signaltransduktionswege der Isoproterenol-induzierten Apoptose von Kardiomyozyten. Vortrag anlässlich der *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, April 1999, Mannheim*
2. **M.W. Bergmann**, B. Mortmöller, Peter Löser, R. Dietz, R. v. Harsdorf. Inhibition of NF- $\kappa$ B sensitizes cardiomyocytes to TNF-induced apoptosis. abstract presented at the *73<sup>rd</sup> American Heart Association meeting*, New Orleans Nov. 2000;
3. **M.W. Bergmann**, R. Dietz, R. v. Harsdorf. Die Bedeutung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B als Überlebensfaktor in Kardiomyozyten. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, April 2001, Mannheim*
4. **M.W. Bergmann**, C. Rechner, G. Welsch, C. Freund, R. Dietz. Pravastatin inhibiert die Caspase-Aktivierung in primären Kardiomyozyten nach Hypoxie/Reoxygenierung. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, April 2002, Mannheim*
5. C. Freund, G. Welsch, F.E. Engel, C. Rechner, R.v. Harsdorf, **M.W. Bergmann**. Rolle von NF- $\kappa$ B bei Angiotensin II-induzierter Hypertrophie und Apoptose von Kardiomyozyten. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, April 2003, Mannheim*
6. **M.W. Bergmann**, C. Rechner, C. Freund, A. El Jamali, R. v. Harsdorf, R. Dietz. Statins directly inhibit cardiomyocyte apoptosis by activating the Akt/GSK3 $\beta$ -pathway. *75<sup>th</sup> American Heart Association meeting*, Chicago Nov. 2002
7. A. El-Jamali, H. Kempf, C. Freund, R. Dietz, **M.W. Bergmann**: Hypoxia/ reoxygenation induces cardiomyocyte hypertrophy: activation of CREB; presented at *European Heart Failure meeting, Strasbourg; June 2003*
8. C. Freund, R. Schmidt-Ullrich, C. Scheidereit, R. Dietz, **M.W. Bergmann** : Heart-specific inhibition of transcription factor NFkappaB abrogate AngII induced cardiac hypertrophy; *oral presentation at 76<sup>th</sup> Scientific Sessions, American Heart Association, Orlando; November 2003*
9. C.Rechner, C. Freund, A. El Jamali, **M.W. Bergmann**: Statine stabilisieren  $\beta$ -catenin über Inhibition der glycogen synthase kinase 3 in Kardiomyozyten. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, April 2004, Mannheim*

10. A. El-Jamali, C. Freund, C. Rechner, C. Scheidereit, R. Dietz, **M.W. Bergmann**. Role of CREB downstream of GSK3beta in reoxygenation induced cardiac hypertrophy. *1<sup>st</sup> annual symposium of the AHA Council on Basic Cardiovascular Sciences*, July 2004, Stevenson/Washington, USA,
11. C. Freund, R. Schmidt-Ullrich, W. Schneider, P. Löser, R. Dietz, C. Scheidereit, **M.W. Bergmann**. Requirement of NF- $\kappa$ B for AngII-induced hypertrophy. *1<sup>st</sup> annual symposium of the AHA Council on Basic Cardiovascular Sciences*, July 2004, Stevenson/Washington, USA,
12. C. Freund, R. Schmidt-Ullrich, W. Schneider, P. Löser, R. Dietz, C. Scheidereit, **M.W. Bergmann**. Mechanisms of NF- $\kappa$ B's inhibitory effect on cardiac hypertrophy: gene expression analysis. *oral presentation at 77<sup>th</sup> Scientific Sessions, American Heart Association, New Orleans; November 2004*