

Dr. R. Kiehl

Neukirchen, 09.01.94

Wolfsriegelweg 8

93453 Neukirchen b.Hl. Blut

Dekan der Fakultät für Chemie

Ruhr-Universität Bochum

44780 Bochum

**Professur (C4) für Biochemie, Die Zeit vom 07. Jan. 1994**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit bewerbe ich mich um die C4-Professur für Biochemie an der Fakultät für Chemie der Ruhr-Universität Bochum. Ihre Ausschreibung in der Zeit vom 07. Jan. 1994.

An der Fachhochschule in Mannheim habe ich Chemische Technik studiert und in Heidelberg dann Chemie im Hauptfach, sowie Biochemie im Nebenfach. Ich bin vertraut mit organischer Chemie, Biochemie, Klinischer Chemie und den entsprechenden analytischen Methoden. Die organische Chemie habe ich in Verbindung mit Proteinchemie, Enzymologie, Immunologie und Membran-Biochemie benutzt. Das Arbeiten mit zum Teil selbst synthetisierten radiomarkierten Verbindungen war ebenso notwendig. Mein bisheriger Werdegang liegt anbei.

Seit Februar 1987 bin ich Labor- und Forschungsleiter an der Spezialklinik Neukirchen (Allergie- und Hautkrankheiten). Hier leite ich das Klinische sowie Pathobiochemische Labor (incl. Mikrobiologie, Immunologie und Radiochemie) und führe entsprechende Forschung unter Mithilfe der Klinikärzte durch.

Die Klinik besteht aus zwei Häusern mit insgesamt etwa 180 Betten sowie einem Personal von etwa 160 Personen. Das von mir eingerichtete Kliniklabor war für die bisher gestellten Forschungsfragen sowie die Diagnosefindung bestens ausgerüstet. Die intermediäre Zusammenarbeit ist ausgesprochen gut, die Zusammenarbeit mit verschiedenen Universitäten sowie auch Firmen läuft ebenso.

Mit der Lehre im Fach Biochemie (Physiologische Chemie, Physiologie) habe ich seit meiner Postdoc-Zeit in La Jolla, USA, zu tun, eingeschlossen sind Seminare und Praktika sowie Vorträge in Bochum, Bielefeld und nun in Neukirchen.

Meine bisherige Arbeit umschließt die Organische Chemie, Bioorganische Chemie, Zellchemie, Membran-Biochemie und Immunologie, d.h. die Biochemie im allgemeinen, die Mikrobiologie sowie die Klinische Chemie und zwar kombiniert in Grundlagenforschung und klinischer Forschung. Seit etwa 20 Jahren bin ich in der biomedizinischen Forschung, das heißt am MPI für Med. Forschung, an der Scripps- und Spezialklinik, an den Universitäten in Bochum sowie Bielefeld tätig gewesen und noch weiterhin tätig.

Die Arbeitsgebiete beinhalten den gesamten Energiestoffwechsel (incl. ATP-synthetase und die Ionenflüsse), den Neurotransmitter-Stoffwechsel

(incl. Einzelkanalmessungen mit Dr. T. Schürholz) sowie das Immunsystem. Die bereits publizierten Ergebnisse zum Energiestoffwechsel haben (werden) einen großen Fortschritt auf diesem Fachgebiet sowie der Medizin gebracht (bringen). Weitere Publikationen sind eingereicht (Amino Acids und Biol.Chem. H-S, siehe Vortrag und Abstrakt, zusammen = 5 Arbeiten) oder noch zu schreiben. Die Resultate auf dem Neurotransmitter-Gebiet werden zur Zeit heftig diskutiert. Ein Teil der Erkenntnisse das Immunsystem betreffend wird demnächst erscheinen.

Angewandte Grundlagenforschung in Verbindung mit Klinischer Chemie haben geholfen, die Ursachen der Erkrankung von Hyperkinetischen Kindern und Psoriasis Patienten zu finden und entsprechend zu therapieren. Ein Großteil der Erkenntnisse ist publiziert, ein Teil ist zur Publikation eingereicht (oder wird noch geschrieben: Psoriasis Review, Artikel über Hyperkinetische Kinder). Bei Hyperkinetischen Kindern sind Hydroxyapatit-Ablagerungen auf Nervenendigungen wahrscheinlicher Auslöser der Krankheit - bei Psoriatikern ein genetisch defekter Purinnukleotid Synthese Weg.

Vor kurzem habe ich eine größere Studie, incl. Doktorarbeit (Patenschaft Prof. Kunau, Bochum), über ungesättigte Fettsäuren ( $\gamma$ -Linolensäure)- Wirkung bei atop. Kindern beendet und zur Publikation eingereicht, das Manuskript ist inzwischen im Druck, die betreute Doktorarbeit ist in Bochum angenommen und mein Doktorant promoviert.

Als nächstes habe ich eine leichte Labormethode entwickelt, um aktuelle Leukozyten cAMP (PG's, LT's, Interleukin)-Konzentrationen

bei verschiedenen Personengruppen (u.a. von atop. Ekzem-, Psoriasis-Patienten etc.) vor und nach verschiedenen Behandlungsmethoden messen zu können.

Zur Zeit versuche ich, einen Antikörper gegen den  $\beta$ -Receptor der Lymphozyten zu organisieren. Fluoreszenz-Markierung sollte eine leichte Methode liefern, über den Coulter Profil II (Flow Cytometrie) die jeweilige  $\beta$ -Receptorendichte auf den Lymphozyten der Patienten zu messen und damit die Behandlung zu kontrollieren.

Die Arbeiten zur Aufklärung der Pathogenese der allergischen Erkrankung (Neurodermitis) habe ich forciert durch Beteiligung von Prof. Tschesche, Bielefeld, sowie der Firma Bender, Wien.

#### **BISHERIGE FORSCHUNGSGEBIETE**

Anstatt der fünf ausgewählten Sonderdrucke liegen anbei Publikationen zu den drei Haupt-Forschungsschwerpunkten, entsprechend dreier verschiedener "Habilitationsschriften".

Die Themen lauten:

#### **1. Molekularer Mechanismus von ATP-Synthese und Transport in Mitochondrien**

dazu a) eine Zusammenfassung für Amino Acids: Glutathione  
(siehe Vortrag Wien)

b) ein Abstrakt von der GBCh-Tagung in Düsseldorf:

Evidence for  $F_0F_1$ -ATPase being a  $K^+$ -pump (4 Arbeiten sind bei Biol.Chem.H.-S. eingereicht)

c) je eine Arbeit betreff DCCD sowie Oxonol VI und CV (ATP- $P_i$ -Exchange Complex) -

weitere Arbeiten sind in der Publikationsliste aufgeführt.

## 2. Molekularer Mechanismus der Pathogenese der Psoriasis vulgaris,

dazu die wichtigsten Arbeiten (6). Der Mechanismus (defekter Energiestoffwechsel) dürfte mit diesen Arbeiten gelöst sein. Ich werde sobald ich dazu komme eine Review-Arbeit über diese Krankheit schreiben.

## 3. Molekularer Mechanismus der Pathogenese des Atopischen Ekzems

dazu a) eine Projekt-Beschreibung, ein Abstrakt plus Briefe (Prof. Tschesche, Firma Bender) das in Arbeit befindliche Manuskript die IgE-Regulation sowie  $\gamma$ -Interferon betreffend (plus Anmeldungen zu 3 verschiedenen Kongressen)

b) je eine Arbeit über: Histamine oxidases, diamine oxidase assay, COMT-DBH-Catecholamine levels;  $PGE_{1/2}$ -Immunsystem - weitere Arbeiten sind in der Referenzliste aufgeführt.

Die Arbeiten wurden unter der Mitarbeit von Scotia, Beiersdorf, PG-Naturpharma, Boehringer Ingelheim, IC-Chemikalien, Pharmacia, Pasteur, MAST-Diagnostika sowie verschiedener Universitäten durchgeführt.

4. Es liegt anbei eine Arbeit zum Nicotinischen Acetylcholin-Rezeptor zwecks Dokumentation der durchgeführten Studien auf diesem Gebiet (der Bezug zum zukünftigen Forschungsschwerpunkt ist evident),
5. letztendlich eine Arbeit über Hyperkinetische Kinder:  
Hier dürfte die Pathogenese mit einer noch zu schreibenden Arbeit vor der Aufklärung sein (Hydroxyapatit-Ablagerungen auf den Nervenendigungen).

#### ZUKÜNFTIGE FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Das zukünftige Mol.Medizinische Forschungsgebiet wird die Signalübertragung und -weiterleitung in biol. Systemen sein. Dazu gehört vor allem die Charakterisierung der biol. Systeme, und zwar in Hinblick auf die Pathogenese verschiedener Krankheiten sowie deren Therapie. Besonderes Augenmerk gilt hierbei der Wirkung von Kinasen und Phosphatasen.

Die interdisziplinäre Forschung umschließt die Chem. Technik, die Chemie, die Biochemie sowie die Medizin. Der Start meiner Arbeit in Bochum ergibt sich aus den bisherigen Forschungsgebieten:

#### 1. Fortsetzung des Projektes Pathogenese der Neurodermitis-Erkrankung

Mit proteinchemischen Mitteln soll der verantwortliche Signalübertragungsweg (sowie dessen Beeinflussung/ Regulation) molekular ermittelt werden und zwar ausgehend von  $\gamma$ -IFN/ Il-4 bis

zur IgE-Synthese/ DNA. Ein Hilfsmittel wird unter anderem die Gentechnik sein. Es soll der beteiligte Elektronentransfer-Faktor isoliert und charakterisiert werden, was unter anderem Arbeiten an der NADPH-Oxidase erfordern wird. Zum Schluß soll die IgE-Synthese mit entsprechend synthetisierten Reagentien im Hinblick auf eine Therapie am Patienten gezielt beeinflußt werden.

## 2. Fortsetzung des Projektes ATP-Synthese und Transport in Mitochondrien

Sulfenylphosphat-Nachweis, Glutathion-Bindung an  $P_i/H^+$ -Symporter/ ATP-Synthase, Lokalisation der Bindungsstellen durch Sequenzanalyse - Lokalisation weiterer wichtiger funktioneller Gruppen: Wie sehen die molekularen Reaktionszentren aus? Glutathion-Transport, Kopplung des  $K^+/H^+$ -Antiporters an die Atmungskette etc. - Auch bei diesen Arbeiten handelt es sich hauptsächlich um die Anwendung von proteinchemischen Methoden. Zur Aufklärung findet möglicherweise die gezielte Mutagenese Anwendung.

Die vorgesehene Grundlagenforschung führt automatisch zur Aufklärung weiterer Immunerkrankungen und gibt Hinweise auf Krebs- sowie AIDS-Entstehung. Es wird eine Zusammenarbeit mit dem SFB angestrebt.

## 3. Umsetzung der Ergebnisse aus 2) zur Gewinnung von Bioenergie

Die Mechanismen können leicht zu einer techn. Gewinnung von Bioenergie herangezogen werden.

**Materialien:** Blut (Blutbank, Patienten), Leber, Herz (Ratten),  
Herz (Schlachthof, Rinder), evtl. Zellkulturen.

**Räume:** Labor, Isotopenlabor, Kühlraum, Zentrifugenraum  
(Labor für gentechnisches Arbeiten)

#### **BISHERIGE DRITTMITTEL-FÖRDERUNG**

- 1) Stipendium der MPG von 1975-1977
- 2) Stipendium der amerik. Heart-Association von 1978-1979
- 3) Beteiligung am SFB in Bochum, Prof. Heilmeyer, bis 1985
- 4) Beteiligung am SFB in Bielefeld, Prof. Neumann, von 1985-1987
- 5) Unterstützung von verschiedenen Firmen

#### **MÖGLICHE REFERENZEN**

- ③ Prof. L. Heilmeyer (Bochum)
- ② Prof. H. Tschesche (Bielefeld)
- ④ Prof. H. Sies (Düsseldorf)
- ① Prof. Th. Wieland (Heidelberg)

Hochachtungsvoll



Dr. R. Kiehl

**Anlagen:** übliche Unterlagen plus Lichtbild, Publikationen zu den  
bisherigen Forschungsgebieten: (1-5)