



Highlights unserer Forschung 2012
Research Highlights 2012

Titelbild: Zwei madagassische Kattas sonnen sich in ihrem Freigehege im Deutschen Primatenzentrum.

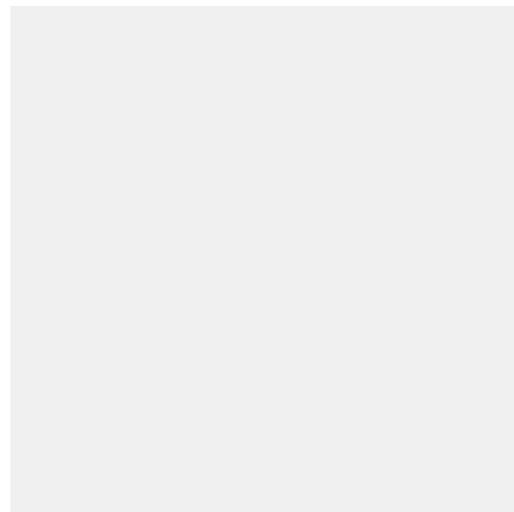
Cover picture: Two madagasy ring-tailed lemurs take a sunbath in their enclosure at the German Primate Center. Photo: Margrit Hampe



Deutsches Primatenzentrum
Leibniz-Institut für Primatenforschung

Highlights 2012

Inhalt *Contents*

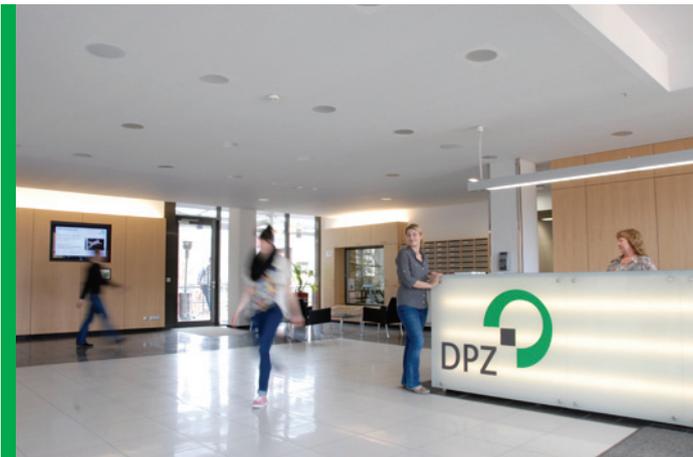


Inhalt Contents

Willkommen <i>Welcome</i>	04
Das Institut <i>The Institute</i>	06
Das andere Rechts <i>A different kind of right</i>	12
Dem Leben auf der Spur <i>On a quest for life</i>	16
Kampf gegen Pockeninfektionen <i>Fighting pox infections</i>	20
Handschuh für Hirnforscher <i>A glove for brain scientists</i>	24
Am Ende ist immer Damenwahl <i>Eventually it's always ladies' choice</i>	28
Sesam öffne Dich: Wie Bunyaviren in Wirtszellen eindringen <i>Open sesame: How bunyaviruses enter host cells</i>	32



Das DPZ aus der Luft. Die Bereiche, die zum Deutschen Primatenzentrum gehören, sind farbig dargestellt. ■ *The German Primate Center in an aerial view. Structures which belong to the DPZ are marked in color. Photo: Stefan Rampfel*



Das Foyer des Deutschen Primatenzentrums. ■ *The Foyer of the German Primate Center. Photo: Karin Tilch*



Kattas im Außengehege am DPZ. Die Affen können jederzeit von dort aus in einen geräumigen Innenbereich wechseln. ■ *Ring-tailed lemurs in an outdoor-enclosure at the DPZ. The lemurs are free to move between this area and commodious housing inside. Photo: Margrit Hampe*

Willkommen *Welcome*

Das Deutsche Primatenzentrum (DPZ) – Leibniz-Institut für Primatenforschung

Was passiert im Gehirn, wenn wir denken? Welche Strategien verfolgen Primaten bei der Fortpflanzung? Wie können wir die Ausbreitung von Viren im Körper stoppen? Die Forscher des Deutschen Primatenzentrums gehen diesen und ähnlichen Fragen nach. So verschieden die Ausbildungen und Forschungsschwerpunkte der Lebenswissenschaftler sind, so unterschiedlich sind auch ihre Methoden und Ergebnisse. Eines haben sie jedoch gemeinsam: Sie erforschen grundlegende Fragen über die Funktionsweise des Körpers und über Evolution und Verhalten anhand von nicht-menschlichen Primaten. Aus den vielen Forschungsergebnissen, die die Wissenschaftler des DPZ im Jahr 2012 erzielt haben, haben wir hier sechs beispielhaft ausgewählt. Lernen Sie darin die Forscher, ihre Ideen und die Geschichten hinter den Projekten kennen.

The German Primate Center (DPZ) – Leibniz Institute for Primate Research

What happens in the brain when we think? Which mating strategies pursue primates? How can we stop the spread of viruses in the body? Researchers of the German Primate Center (DPZ) work on these and similar questions. The methods and results are as diverse as the training and research projects within the Life Sciences. But they have one thing in common: They address basic questions about the functions of the body and about evolution and behavior by studying non-human primates. We have chosen six examples from the many results our scientists have produced in 2012. These stories will introduce you to the researchers, their ideas, and the stories behind our projects.



Infektionsforschung

Infektionsbiologie
Prof. Stefan Pöhlmann

Infektionspathologie
Prof. Franz-Josef Kaup

Infektionsmodelle
Dr. Christiane
Stahl-Hennig

Neurowissenschaften

Neurobiologie
Prof. Hansjörg
Scherberger

**Kognitive
Neurowissenschaften**
Prof. Stefan Treue

Organismische Primatenbiologie

Primatengenetik
Prof. Lutz Walter

Reproduktionsbiologie
Prof. Keith Hodges

**Verhaltensökologie &
Soziobiologie**
Prof. Peter Kappeler

Kognitive Ethologie
Prof. Julia Fischer

Stammzellbiologie
Prof. Rüdiger Behr

Die Struktur des DPZ nach Sektionen und Abteilungen (Stand Dezember 2012). ■ The structure of the DPZ organized by sections and units/laboratories (state in December 2012). Image: Gerrit Hennecke

Das Institut *The Institute*

Fachlich ist das DPZ in die Sektionen Infektionsbiologie, Neurowissenschaften und organismische Primatenbiologie gegliedert, welche sich wiederum in zehn Abteilungen aufteilen. Biologen, Mediziner, Tierärzte, Physiker, Psychologen, Ingenieure, Bioinformatikern und Tierpfleger bilden immer wieder neue interdisziplinäre Teams um aktuellen Fragen nachzugehen.

In Juli 2012 nahm beispielsweise Alexander Gail, Leiter der Arbeitsgruppe Sensomotorik der Abteilung Kognitive Neurowissenschaften, eine Brückenprofessur für „Sensomotorische Neurowissenschaften und Neuroprothetik“ zwischen der Universität Göttingen und dem DPZ an. Mit der Seniorprofessur von Eberhard Fuchs wurde seine Abteilung „Klinische Neurobiologie“ in eine interdisziplinäre Forschergruppe innerhalb der Abteilung Stammzellbiologie von Rüdiger Behr umgewandelt. Alle drei Sektionen des DPZs bilden innerhalb von Leibniz-Graduiertenschulen wissenschaftlichen Nachwuchs aus.

The ten laboratories at the DPZ are organized into the three sections Infection Research, Neuroscience and Organismic Primate Biology. Biologists, physicians, veterinarians, physicists, psychologists, engineers, bio-information scientists and animal keepers form varying interdisciplinary teams in order to tackle current research issues.

For example, in July 2012 Alexander Gail, head of the Sensorimotor Group within the Cognitive Neuroscience Laboratory, accepted a joint professorship for “Sensorimotor neuroscience and neuroprosthetics” of the University of Göttingen and the DPZ. The Clinical Neurobiology Laboratory was transformed into a research group within the Stem Cell Biology Unit with the retirement of Eberhard Fuchs. All three sections of the DPZ maintain Leibniz Graduate Schools to train young academics.

Die Forschungsstationen

Für die Feldforschung betreibt das DPZ außerdem je eine Station in Madagaskar, Peru, dem Senegal und in Indonesien. An den Stationen leisten die Mitarbeiter nicht nur Forschung, sondern auch aktiven Natur- und Artenschutz: Sie engagieren sich in der Ausbildung der Schüler und Studenten vor Ort, unterrichten Nationalpark-Ranger und arbeiten gemeinsam mit den Einheimischen daran, einen Lebensstil und Einkommensquellen ohne Brandrodung und Wilderei zu entwickeln.

The field stations

The DPZ also runs four field stations in Madagascar, Peru, Senegal and Indonesia. The scientists in these field stations do not only do research but also engage in active protection of the environment and the animals: They educate pupils and students near the sites, teach park rangers and cooperate with the natives in developing a lifestyle and an income without fire clearing and poaching.



Die Standorte des DPZ und seiner Feldstationen.

■ *The locations of the DPZ and its field stations.*

Image: Christian Kiel



Göttingen



Seit 1977 forschen Wissenschaftler am DPZ in Göttingen über und mit Affen. Momentan arbeiten und forschen rund 400 Mitarbeiter in den Sektionen Infektionsforschung, Neurowissenschaften und Primatenbiologie.

Since 1977 scientists address questions about and with the help of monkeys in Göttingen. Currently 400 employees work in the sections Infection Research, Primate Biology and Neurosciences.

Siberut



Im Norden der gleichnamigen indonesischen Insel liegt die Forschungsstation Siberut. Dort erforschen Biologen des DPZ insbesondere vier Primatenarten: Siberut-Makaken, Mentawai-Languren, Kloss-Gibbons und Pageh-Stumpfnasen.

The field station Siberut is situated in the north of the Indonesian island of the same name. Biologists of the DPZ study mainly four species of primates there: Siberut Macaques, Mentawai Langurs, Kloss-Gibbons and Pig-Tailed Langurs.

Simenti



Die Forschungsstation Simenti bauten Mitarbeiter des DPZ 2007 im Niokolo Koba Nationalpark im Südosten Senegals auf. Die Forscher untersuchen dort vor allem das Verhalten von Guinea-pavianen. Mehr über die Station bei facebook unter „CRP Simenti“.

Employees of the DPZ built the field station Simenti in 2007 in Niokolo Koba National Parc in the southeast of Senegal. There they mainly study the behavior of Guinea Baboons. Read more on the facebook site „CRP Simenti“.

Kirindy



Die Forschungsstation in Madagaskar ist nach einem gleichnamigen Trockenwald benannt. Seit 1993 untersuchen DPZ-Forscher dort die Verhaltensökologie der acht lokalen Lemurenarten, aber auch die sozialen und ökologischen Anpassungen von Chamäleons, Vögeln und Raubtieren.

The research station in Madagascar is named after a local dry forest. Scientists and students of the DPZ have been studying the behavioral ecology of eight local lemur species as well as social and ecological adaptations of chameleons, birds and reptiles there since 1993.



Auf Veranstaltungen wie dem „Zukunftstag“ lernen Schüler die Forschung des Primatenzentrums hautnah kennen. Die Mitarbeiter des DPZ zeigen Interessierten auch gerne die Tierhaltung und beantworten Fragen über das Institut. ■ *School children get to know research at the Primate Center on events such as the „Future Day“. Employees of the DPZ also show interested parties the primate husbandry and answer questions about the institute. Photo: Karin Tilch*

Service für die Wissenschaft

Das DPZ leistet außerdem Service für universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen in Deutschland und weltweit, indem es nicht nur Primaten zur Verfügung stellt, sondern auch DNA- und Gewebebanken unterhält. Seit dem Jahreswechsel 2012/2013 bietet das Hormonlabor seine Dienstleistung als selbstständige Serviceeinheit an. Als Kompetenz- und Referenzzentrum bietet das DPZ zudem Beratung und Unterstützung in allen Bereichen der Primatenzucht und Haltung. Zurzeit gibt es am DPZ rund 1300 nicht-humane Primaten aus acht Arten.

Finanzen und Personal

Das Deutsche Primatenzentrum ist eine der derzeit 86 Forschungs- und Infrastruktureinrichtungen der

Service for the science community

The DPZ offers its services to research institutes and universities by providing non-human primates and biobanks for DNA and tissue. Since the turn of the year 2012/2013 the Endocrinology Laboratory has established itself as an independent service unit. As a competence- and reference-center the DPZ also offers support for all questions on primate breeding and housing. Currently the DPZ houses about 1300 non-human primates belonging to eight species.

Finances and staff

The German Primate Center is one of the 86 research institutes of the Leibniz Association. Half of its basic funding comes from the federal republic of Germany, the other half from the federal states. The DPZ's basic budget in 2012 was about 15 million Euro, plus ne-

Leibniz-Gemeinschaft. Bund und Länder tragen jeweils die Hälfte der Grundfinanzierung. Sein Grundetat belief sich 2012 auf knapp 15 Millionen Euro, hinzu kamen noch Drittmittel-Einwerbungen der DPZ-Wissenschaftler in Höhe von fast 4 Millionen Euro und eigene Einnahmen. 2012 betrieb das DPZ auch erfolgreich Forschungstransfer in 63 laufenden Forschungsk Kooperationen. Das DPZ arbeitet vertraglich gesichert, wissenschaftlich zusammen mit Universitäten, die den Schwerpunkt der Kooperationen ausmachen, sowie mit außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Unternehmen. Ende 2012 arbeiteten knapp 400 Menschen am DPZ, damit hat das Institut die Zahl seiner Mitarbeiter innerhalb von zehn Jahren verdoppelt. Das liegt sicher auch daran, dass das DPZ es seinen Mitarbeitern ermöglicht, Beruf und Familie zu vereinen. Das DPZ ist eine vom Wirtschaftsministerium mit dem Zertifikat „berufundfamilie“ ausgezeichnete Einrichtung.

Tierversuche und Öffentlichkeit

Die Forscher des DPZ übernehmen in der sensiblen Frage nach dem Tierschutz in der tierexperimentellen Forschung Verantwortung und eine Vorreiterrolle: Sie kommunizieren offen mit der Öffentlichkeit und Kritikern, beraten Politiker in tierschutzrechtlichen Belangen und engagieren sich in der Aus- und Weiterbildung von Tierpflegern. Die intensive Öffentlichkeitsarbeit zeigt sich nicht nur in den mehr als 70 Führungen im Jahr 2012, sondern beispielsweise auch in unseren regelmäßig angebotenen Lehrerfortbildungen wie der zum Thema „Evolution und Verhalten“ im Jahr 2012.

arly 4 million Euro in grant funding. In 2012 the DPZ successfully participated in 63 research co-operations. The DPZ maintains contractual, scientific relationships with universities, which account for the majority of co-operations, as well as with non-university research institutes and companies.

At the end of the year close to 400 people worked at the institute, which means that the DPZ almost doubled its staff within the last ten years. One supporting factor probably is, that the Primate Center enables its staff to combine job and family. The DPZ is an institution awarded by the Ministry of Economics and Technology with the certificate “berufundfamilie”.

Animal research and the public

Researchers of the DPZ handle animal welfare in their experimental research responsibly and act publicly as role models: They communicate openly with the public and critics, advise politicians on questions of animal welfare and engage in the training of animal keepers. The public relation activities included more than 70 guided tours in 2012. The DPZ’s staff also offers regularly advanced training workshops for schoolteachers on topics such as “Evolution and Behavior” in 2012.

Die Forschung am DPZ hat viele Facetten. Die Arbeit an Neuroprothesen, die in Zukunft Menschen mit amputierten Gliedmaßen helfen könnten, ist eine davon.

■ *Research at the DPZ has many different facets. Developing neuroprosthetics, which might in the future help patients with amputated limbs, is one of them.*

Photo: Karin Tilch





Das andere Rechts

A different kind of right

**Das Gehirn kann Defizite kompensieren.
Eine Chance für neue Therapien?**

Wenn Paul M. isst, dann ignoriert er alles, was auf der linken Tellerseite liegt. Und er benutzt dazu auch nur die rechte Hand. Paul M. hat einen Hirnschaden in seiner rechten Gehirnhälfte, der die linke Seite der Welt für ihn förmlich „auslöscht“.

Das ist so, weil das menschliche Gehirn visuelle Informationen „über Kreuz“ verarbeitet: Die rechte Gehirnhälfte „sieht“ die linke Hälfte des visuellen Raumes und kontrolliert die linke Körperhälfte – und umgekehrt. In einem gesunden Gehirn sind die beiden Gehirnhälften in Balance und ergänzen einander. Wenn aber eine Gehirnhälfte, zum Beispiel durch einen Schlaganfall oder als Folge eines Tumors, beschädigt ist, gerät diese Balance ins Wanken. Über die Probleme, die durch diese Art der Verletzung entstehen können, forschen Igor Kagan und Melanie Wilke am Deutschen Primatenzentrum. Bei einigen Patienten wie Paul M. führt

The brain's ability to compensate deficits might enable new therapeutic approaches

Paul M. never clears his entire plate. He ignores the food on the left side and only uses his right hand. Paul M. suffers from a brain damage to his right hemisphere, which “erases” the left side of the world for him.

This kind of dysfunction occurs because our brain processes visual information and coordinates the body in a crisscrossed way: The right hemisphere “sees” the left half of visual space and controls the left side of the body, and vice versa. In the healthy brain, the two hemispheres are in balance and complement each other, but if one hemisphere is damaged due to an accident, a stroke or as the result of a cerebral tumor, the normal balance is disturbed. The research of Igor Kagan and Melanie Wilke at the German Primate Center focuses on problems that result from this disturbance. In some patients like Paul M., the damage to one hemisphere results in a neurological syndrome called “visual neglect”. Even though the patients' vision is functioning properly, they ignore everything which is located opposite to the damaged hemisphere. This perceptual and behavioral disturbance causes many daily problems for such persons. No matter if he's driving a car or shaving – Paul M. is always at risk because his spatial perception is disturbed.

Rhesusaffe Humphrey löst visuelle Aufgaben an einem Bildschirm. In einigen der Tests der aktuellen Studie wählten die Affen zwischen zwei Objekten auf einem Bildschirm. Untersucht wurde, wie häufig sie sich für welche Seite entschieden.

Rhesus macaque Humphrey is solving visual tasks on a screen. In some tests during the study described here monkeys chose between two objects on a screen. It was analyzed how often they chose each side. Photo: Lalitta Suriya-Arunjoj

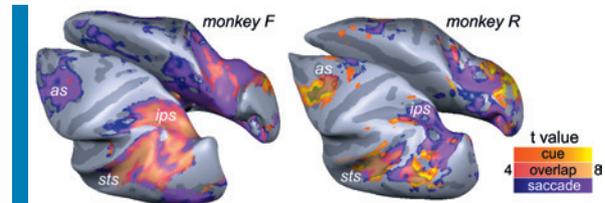
Photo

eine Schädigung einer Gehirnhälfte zu einem neurologischen Syndrom, das „Räumlicher Neglect“ genannt wird. Obwohl ihre Augen und die Sehrinde völlig in Ordnung sind, ignorieren diese Patienten beinahe alles, was sich in der Gesichtshälfte abspielt, die der Schädigung gegenüber liegt. Die Wahrnehmungs- und Verhaltensstörung bringt viele Probleme für die Betroffenen mit sich. Egal ob Autofahren oder Rasur – weil seine räumliche Wahrnehmung gestört ist, begibt Paul M. sich im Alltag permanent in Gefahr.

Viele verschiedene Fälle, eine Hoffnung auf Heilung?

Berichte von Patienten, bei denen sich die räumlichen Funktionen wieder erholt haben, machen allerdings Hoffnung auf Heilungschancen auch in schwierigeren Fällen und werden in der klinischen Neurologie intensiv studiert. Allerdings sind bestimmte Studien beim Menschen nur schwer durchführbar. Von der Ursache der Schädigung über das betroffene Gehirnareal bis hin zum Alter des Geschädigten sowie seinem Gesundheitszustand ist die Bandbreite an möglichen, unkontrollierbaren Einflüssen häufig zu groß für zielgerichtete Studien.

Deshalb haben Melanie Wilke und Igor Kagan die Gehirne von Rhesusaffen im Normalzustand und nach der gezielten lokalen „Deaktivierung“ einzelner Hirnareale durch Medikamente untersucht. Nach Ende der schmerzfreien Tests ließ die Wirkung der Medikamente binnen weniger Stunden nach und die Tiere trugen keine Schäden davon. Während die Affen Aufgaben an einem Bildschirm lösten, zeichnete ein funktioneller Magnetresonanztomograph (fMRI) ihre Gehirnaktivität auf. Mit Hilfe dieser Methode konnten die Wissenschaftler die normalen Gehirnaktivitätsmuster mit den Aktivitätsmustern nach der Deaktivierung einzelner Hirnare-



Visualisierung der aktiven kortikalen Areale (farbig markiert) von beiden Affen während der Kontrollstudie. ■ Visualization of the active cortical areas (colored) of both monkeys during the control study. Image: Wilke, Kagan and Andersen

Many different cases, one hope for a cure?

Reports of patients who have recovered after a brain damage raise hope for a cure in more difficult cases, and are intensely studied in neurological clinics. However, certain types of studies are difficult to perform in human patients. The cause and extent of damage, the affected brain area, the age and health conditions of a patient – all these factors differ in real patients and are empirically hard to control.

Therefore Melanie Wilke and Igor Kagan studied the brains of rhesus macaques in the normal state and after inactivating specific brain regions with pharmaceutical agents for a limited time period. The effect of the drugs faded within hours after the end of the pain-free tests and no permanent defects remained. While the monkeys were solving tasks on a screen, their brain activity was recorded using functional magnetic resonance imaging (fMRI). In this manner, the researchers could compare the normal brain activity patterns and activity patterns after the inactivation. The study demonstrated that the activity of intact areas in the inactivated hemisphere was significantly lower after the inactivation, emphasizing the distributed effect of a local lesion. Surprisingly, the activity of



Dr. Igor Kagan

Igor Kagan ist Leiter der Arbeitsgruppe „Decision and Awareness“ am DPZ. Die Arbeitsgruppe widmet sich der Erforschung der neuronalen Grundlagen kognitiver Funktionen wie Raumbewusstsein und Entscheidungsfindung. Dabei stehen vor allem die Interaktionen zwischen Hirnarealen im Fokus der Untersuchungen.

Igor Kagan is head of the “Decision and Awareness” group at the DPZ. The working group focuses on the neural basis of cognitive functions such as spatial awareness and decision-making. They place special emphasis on the interactions of different brain areas in both hemispheres. Photo: Margrit Hampe

ale vergleichen. Dabei zeigte sich, dass auch die Aktivität der noch funktionierenden Hirnareale in der Gehirnhälfte mit deaktivierten Bereichen deutlich verringert war. Das deutet darauf hin, dass eine lokale Verletzung einen Streuungseffekt innerhalb der gesamten betroffenen Gehirnhälfte verursacht. Überraschenderweise stieg die Aktivität in der intakten Gehirnhälfte aber nicht an – obwohl man allgemein davon ausgeht, dass die Gehirnhälften in einer dynamischen Balance zueinander stehen und weniger Aktivität in der einen zu mehr Aktivität in der anderen Hälfte führt.

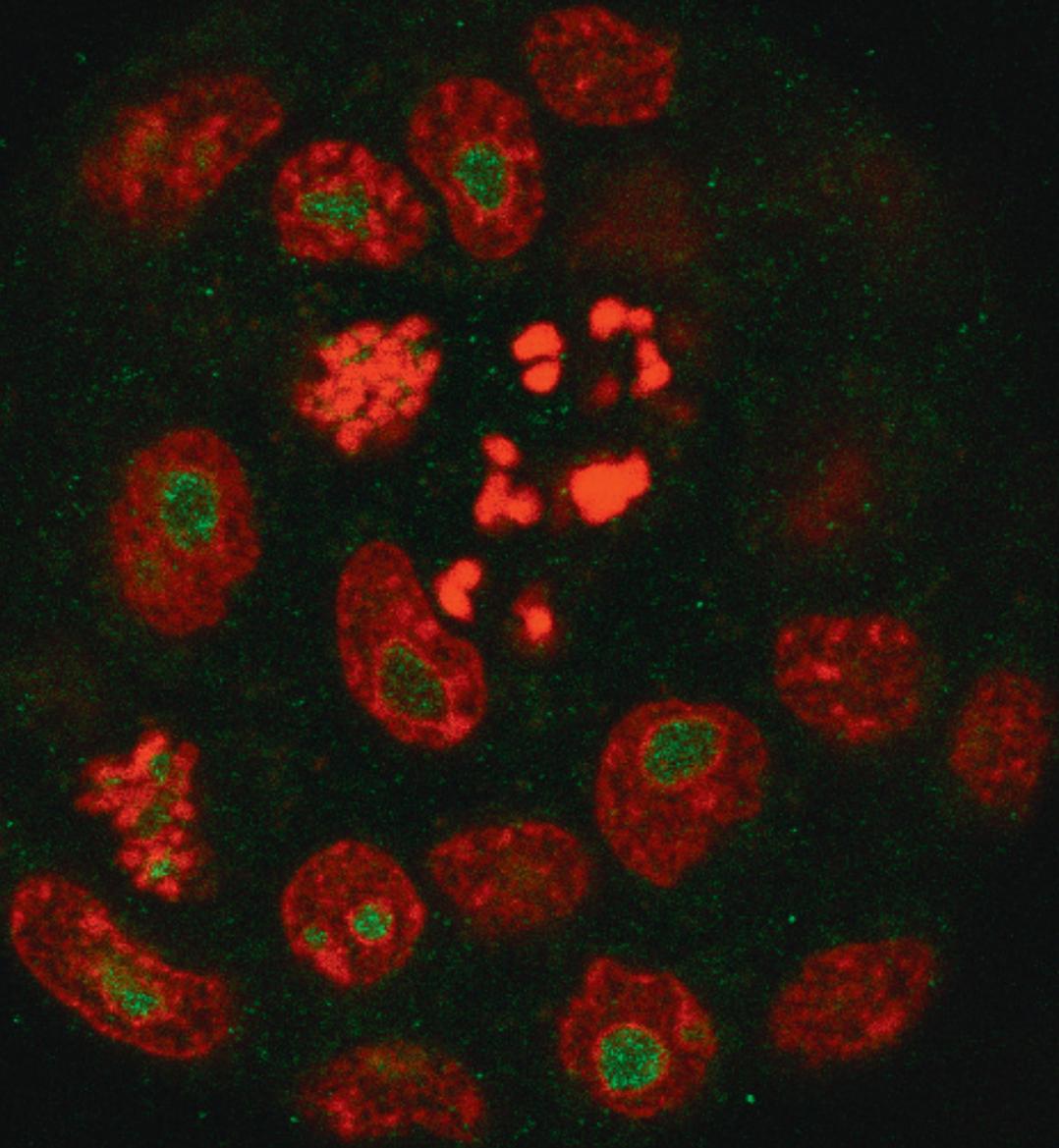
Wie erwartet bevorzugten die Affen nach der Deaktivierung im Test zumeist Objekte auf der Bildschirmseite, die ihrer intakten Gehirnhälfte gegenüber lag. Ganz selten wählten die Affen jedoch auch Objekte aus, die sie durch die Deaktivierung eigentlich hätten ignorieren müssen. In diesen Fällen zeigte das fMRT eine verstärkte Aktivität in beiden Gehirnhälften an. Ein Hinweis darauf, dass das Gehirn in der Lage ist, Schäden zu kompensieren. Diese Erkenntnis könnte in Zukunft dabei helfen, neue Therapien zu entwickeln. Durch gezielte Stimulation könnten man dann Gehirnstrukturen, die in der Lage sind Defizite erfolgreich auszugleichen, unterstützen. Und vielleicht findet Paul M. dann endlich wieder sein Essen auf dem ganzen Teller.

the intact hemisphere did not increase – although it is generally thought that the brain hemispheres interact in a dynamic balance and that less activity in one hemisphere would result in higher activity in the other.

As expected, after the inactivation the monkeys preferred objects on the side of the screen that was opposite to their intact hemisphere. But on some occasions the monkeys still chose objects in the side of space they usually ignored. In these cases the fMRI showed an increased activity in both hemispheres. This provides an indication that the brain might be able to flexibly adjust to compensate for the neurological deficits. These findings might help to develop new therapeutic approaches, for example by stimulating those brain regions that show the capacity for compensation. And maybe one day Paul M. will find all the food on his plate again.

Original publication:

Wilke M., Kagan I., Andersen R.A. (2012): Functional imaging reveals rapid reorganization of cortical activity after parietal inactivation in monkeys. Proc Natl Acad Sci U S A. 109/21: 8274-8279.





Dem Leben auf der Spur

On a quest for life

Stammzellbiologen am Primatenzentrum erforschen die Entwicklung von Embryonen

Auch wenn der Mensch sich bereits seit hunderttausenden von Jahren fortpflanzt – wie genau die Sache mit der Vermehrung eigentlich funktioniert, haben wir immer noch nicht komplett verstanden. Was braucht es, um aus wenigen Zellen einen ganz neuen Menschen entstehen zu lassen? Welche Faktoren kontrollieren die Entwicklung neuen Lebens? Diesen Fragen geht Rüdiger Behr am Deutschen Primatenzentrum mit seiner Arbeit zur frühen Embryonalentwicklung nach.

Das kleine Protein LIN28 spielt bei der Antwort auf einige grundlegende Fragen des Lebens möglicherweise eine Schlüsselrolle.

Die Stammzellforscher um Rüdiger Behr sind auf LIN28 gestoßen, als sie die Entwicklung von der befruchteten Eizelle zum Embryo genauer unter die Lupe nahmen. Bei ihrer Arbeit an Weißbüschelaffen haben sie festgestellt, dass sich das Protein an ei-

Stem cell biologists at the DPZ study embryonic development

Though humans reproduce already since hundred thousands of years it is still largely unknown, how the process of reproduction exactly works. What does it take to create a new human out of a couple of cells? Which factors are crucial in the development of life? Rüdiger Behr seeks to answer these questions in his work on early embryonic development at the German Primate Center. The small protein LIN28 might play an important role in answering some of these elementary questions of life.

The stem cell researchers at the DPZ came across LIN28 when they scrutinized the development of a fertilized oocyte into an embryo. During their research on common marmoset monkeys they discovered the protein at an uncommon place – in the cell's nucleus. Nobody before had detected LIN28 within the cell nucleus of a mammal – it is usually located within the cytoplasm. This finding was so important because the location of a protein within the cell tells a lot about its function. And the cell nucleus is the place to be for very important functions.

No life without LIN28

One of the unsolved mysteries of reproduction is, which factors control the cleavage of a fertilized oocyte – and consequently the development of the em-

Kondensierte Chromosomen bei der Kernteilung (Mitose). In grün zu sehen ist das Protein LIN28, in rot die Zellkerne.

The picture shows condensed chromosomes during segmentation (mitoses). The protein Lin28 is highlighted in green and the nuclei in red. Image: Edgar J. Vogt

Photo

nem ungewöhnlichen Ort aufhielt – im Zellkern. Bis dahin hatte noch niemand LIN28 im Zellkern eines Säugetieres gefunden. LIN28 liegt normalerweise im Zytoplasma von Zellen vor. Wichtig war dies vor allem deshalb, weil der Ort, an dem sich ein Protein innerhalb der Zelle befindet, viel über seine Funktion verrät. Und der Zellkern ist der Ort für viele besonders wichtige Funktionen.

Ohne LIN28 kein Leben

Eines der Rätsel bei der Fortpflanzung ist nämlich, welche Faktoren die Teilung einer befruchteten Eizelle steuern – und damit die Entwicklung des Embryos von einer einzelnen Zelle bis hin zum Kind. In einer frisch befruchteten Eizelle werden die ersten Zellteilungen nur durch Informationen von der Mutter gelenkt. Sobald aber die genetischen Informationen von Vater und Mutter zu einer neuen „Steuereinheit“ verschmolzen sind, übernimmt diese neue Kommandozentrale die Führung. Wie genau die Steuerung aber von der Mutter an den Embryo abgegeben wird, ist noch weitgehend unbekannt. Dabei ist dieser Prozess von entscheidender Bedeutung: Klappt er nicht, stoppt die Zellteilung und der Embryo stirbt ab.

Hier haben nun die Arbeiten der DPZ-Forscher angesetzt, bei denen das Protein LIN28 im Mittelpunkt stand. In einer viel gelesenen Studie hat das Team eine neue Versuchsreihe an Mäuseembryonen beschrieben. Dabei haben Rüdiger Behr und seine Mitarbeiter in einem Teil der Versuchsgruppe LIN28 deaktiviert. Die Folgen waren dramatisch: die Embryonen, bei denen LIN28 ausgeschaltet war, bildeten keine eigene Steuereinheit aus und ihre Entwicklung stoppte. Die Embryonen starben ab.

bryo from some cells into a child. The very first cell divisions of a newly fertilized oocyte are triggered by maternal information only. But as soon as the genetic information of mother and father have fused and become a new ‘control unit’, this unit takes the lead. How this switch from the mother to the new control unit exactly works is still unknown. However, this process is crucial: If it doesn’t work, the development stops and the embryo dies.

At this point the researchers of the DPZ started focusing on LIN28. In a frequently read paper the team describes a study on mouse embryos: They deactivated LIN28 in a part of the studied population. Results were dramatic: the embryos containing deactivated LIN28 did not form their own ‘control unit’ and their development stopped. The embryos died.

New perspectives in research

“Our study contributes to a better understanding of fertility and embryonic development”, says Rüdiger Behr. He assumes that the protein might also play



Die Arbeiten der Stammzellforscher am DPZ basieren zum größten Teil auf Weißbüschelaffen. ■ *The work of the stem cell researchers at the DPZ is based mainly on common marmosets. Photo: Anton Säckl*



Prof. Dr. Rüdiger Behr

Rüdiger Behr forscht als Leiter der Abteilung Stammzellbiologie am DPZ über pluripotente Stammzellen („Alleskönnerzellen“), die in Zukunft möglicherweise eine Rolle bei neuen Behandlungsansätzen einiger schwerwiegender Erkrankungen des Menschen spielen werden. Weitere Forschungsschwerpunkte der Abteilung sind die Entwicklung von Keimzellen und die frühe Embryonalentwicklung bei Primaten.

Rüdiger Behr is head of the Stem Cell Biology Unit at the DPZ and studies pluripotent stem cells (“all-rounder cells”) which might in the future play an important role in the treatment of serious human diseases. Additional research areas of the unit are germ cell development and aspects of early primate embryonic development.

Photo: Karin Tilch

19

Neue Perspektiven für die Forschung

„Unsere Studie trägt dazu bei, Fruchtbarkeit und Embryonalentwicklung besser zu verstehen“, sagt Rüdiger Behr. Da die Verteilung von LIN28 innerhalb der Zellen des frühen Embryos bei Weißbüschelaffen und Mäusen ähnlich ist, geht er davon aus, dass das Protein auch für die Entstehung neuen Menschenlebens von zentraler Bedeutung sein könnte. Vielleicht liegt ja bei unfruchtbaren Paaren eine Störung des Proteins LIN28 vor.

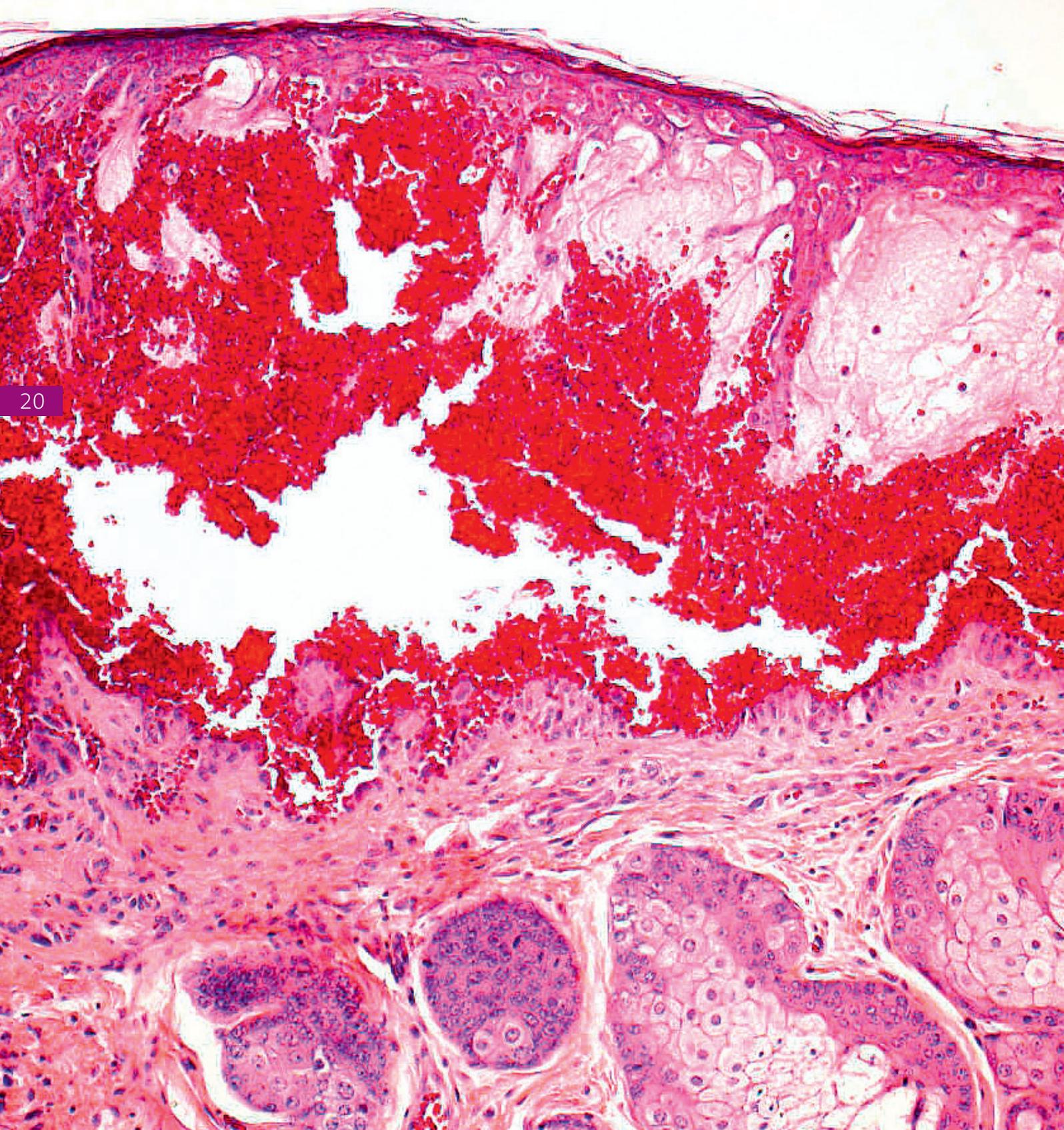
Eine praktische Anwendung der Ergebnisse in der Reproduktionsmedizin ist momentan allenfalls Zukunftsmusik – aber aussichtsreiche. Und so kommen wir der uralten Fragen nach der Entstehung des Lebens Schritt für Schritt ein wenig näher. In Zukunft können wir also vermutlich noch einige Überraschungen von LIN28 erwarten.

an essential role in the formation of human life, because of a similar distribution of LIN28 within the cells of common marmoset monkeys and mice. A dysfunction of LIN28 might for example explain infertility also in human cases.

Practical applications of these results in reproductive medicine are only a dream of the future by now – but one with a perspective. This way we’re accumulating more knowledge about the origins of life, step by step. LIN28 may be a candidate for more surprises in the future.

Original publication

Vogt, E.J., Meglicki, M., Hartung, K., Borsuk, E., Behr, R. (2012): Importance of the pluripotency factor LIN28 in the mammalian nucleolus during early embryonic development. Development 139/24: 4514-23.



Kampf gegen Pockeninfektionen

Fighting pox infections

Forscher am DPZ arbeiten an Tiermodellen zur Bekämpfung von humanrelevanten Pockeninfektionen

Offiziell war Rahima Banu aus Bangladesh der letzte Mensch, der an „echten“ Pocken erkrankte. Das war 1975. Danach erklärte die Weltgesundheitsorganisation die Krankheit beim Menschen dank einer rigorosen Impfpolitik für ausgerottet und die Massenimpfungen wurden eingestellt. Noch immer treten aber ähnliche Pockenviren auf, die auch den Menschen betreffen können, der heutzutage keinen Impfschutz mehr trägt. Neue Impfstoffe könnten dabei helfen, die Ausbreitung dieser Pockenarten einzudämmen und könnten auch genutzt werden, um für den Fall denkbarer terroristischer Anschläge mit Pockenviren die veralteten Pockenimpfstoffe zu ersetzen. Die Infektionsforscher Kerstin Mätz-Rensing, Christiane Stahl-Hennig und Franz-Josef Kaup haben nun ein neues Modell zur Überprüfung potentieller Impfstoffe gefunden.

Scientists at the DPZ work on new animal models to fight human relevant pox infections

Officially, Rahima Banu was the last human that came down with smallpox. That was in 1975. Not much later the World Health Organization declared the eradication of the disease in humans thanks to a rigorous vaccination policy and mass-scale vaccinations were stopped. There remained however similar poxviruses, which can also affect humans – and nowadays we don't have protection provided by vaccination any more. New vaccines could help to prevent the spread of these pox types and could also replace old vaccines in the case of a terroristic attack with pox viruses. The infection researchers Kerstin Mätz-Rensing, Christiane Stahl-Hennig and Franz-Josef Kaup have now developed a new model for testing potential vaccines.

A new animal model

Currently, there are several animal models available for pox; old world monkeys are a preferable model because they are highly receptive for monkey pox. The work of the DPZ scientists now enables a less expensive testing of pox in common marmosets. Their work was helped by serendipity: investigating an outbreak of the disease in a private common marmoset colony in Lower Saxony in 2002 the sci-

Diese histologische Aufnahme zeigt eine typische Pocke, eine vesikuläre Hautveränderung in der Haut eines Weißbüschelaffens, verursacht durch die Pockeninfektion.

This histological image shows a typical pox. The vesicular alteration of the skin is caused by a pox infection. Image: Kerstin Mätz-Rensing

Photo

Ein neues Tiermodell

Zurzeit gibt es verschiedene Tiermodelle für Pocken, wobei besonders Altweltaffen wegen ihrer Empfänglichkeit für Affenpocken genutzt werden. Die Arbeit der Forscher des DPZ macht es jetzt möglich, weniger aufwändig Pocken auch im Weißbüschelaffen zu untersuchen.

Zu Hilfe kam den Forschern bei dieser Arbeit der Zufall: Im Zusammenhang mit einem Krankheitsausbruch 2002 in einer privaten Weißbüschelaffenkolonie in Niedersachsen entdeckten die Wissenschaftler des DPZ ein Pockenvirus, das sich als ein eng mit Kuhpocken verwandtes herausstellte. In ihrer aktuellen Studie untersuchte die Arbeitsgruppe zusammen mit Wissenschaftlern des Robert-Koch-Instituts in Berlin nun 28 infizierte Weißbüschelaf-

entists discovered a poxvirus that turned out to be closely related to cowpox. In their current study the working group, in cooperation with the Robert-Koch-Institute in Berlin, studied 28 infected common marmosets of both sexes and different ages in the laboratory. The observed symptoms were similar to those observed in human pox infections. These findings might help to improve our understanding of the pathogenesis of pox infections in the future. Common marmosets have been identified as highly suitable animal models for testing new potential vaccines against pox infections during this study at the DPZ. Compared to other non-human primate models it is easier and safer to find out if a vaccine is effective or not in common marmosets. This might help to speed up the development of new vaccines against pox.



Ein Weißbüschelaffe am DPZ. ■ A common marmoset at the DPZ. Photo: Anton Säckl



Dr. Kerstin Mätz-Rensing

Kerstin Mätz-Rensing ist Fachtierärztin für Pathologie und leitende Wissenschaftlerin in der Arbeitsgruppe „Pathologie der Primaten“ am DPZ. Die Gruppe erforscht neben Pockeninfektionen auch spontane infektionsbedingte Erkrankungen wie die Echinokokkose und Tuberkulose sowie nicht-infektiöse Krankheitsbilder wie das Wasting Marmoset Syndrom oder die Endometriose.

Kerstin Mätz-Rensing is a veterinary and senior scientist in the working group “Pathology of non-human primates” at the DPZ. Besides pox infections, the group also investigates spontaneous infectious diseases such as echinococcosis and tuberculosis or non-infectious disease entities such as the marmoset wasting syndrome or endometriosis. Photo: Thorsten Roland

fen beiden Geschlechts und verschiedenen Alters im Labor. Die beobachteten Symptome ähnelten denen, die bei menschlichen Pockeninfektionen auftreten. Diese Entdeckungen könnten dabei helfen, die Pathogenese von Pockeninfektionen in Zukunft besser zu verstehen.

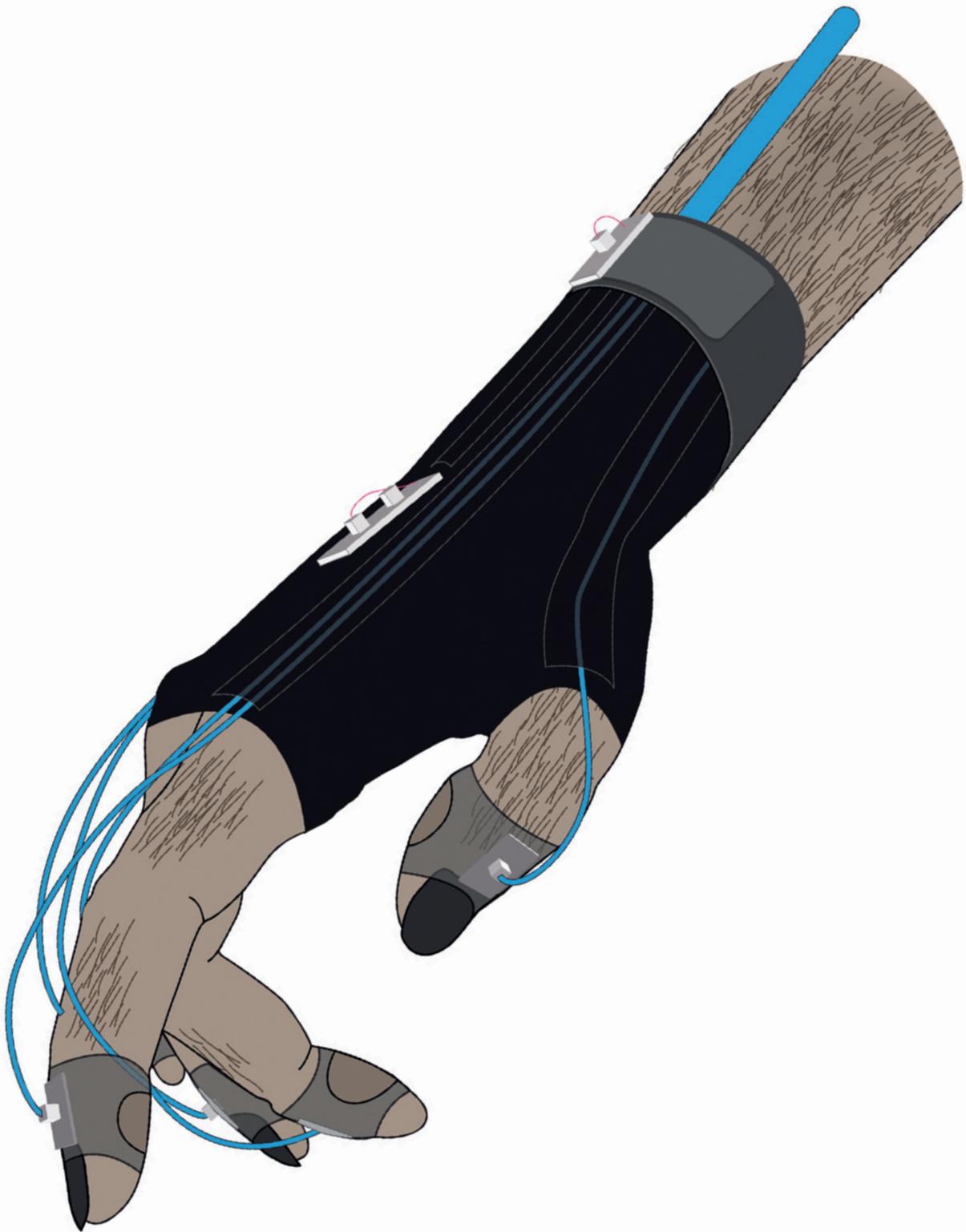
Weißbüschelaffen haben sich bei der Studie am DPZ als besonders geeignetes Tiermodell zur Untersuchung neuer Impfstoffkandidaten gegen Pocken erwiesen. Im Gegensatz zu anderen nicht-menschlichen Primatenarten ist es bei Weißbüschelaffen einfacher und sicherer festzustellen, ob ein Impfstoff wirkt oder nicht. Das könnte dabei helfen, die Entwicklung neuer Immunisierungen gegen Pocken schneller voranzutreiben. Die ehemals letzte Pockenranke

Rahima Banu überlebte, heiratete und bekam vier Kinder. Damit auch in Zukunft infizierte Pockenranke eine Aussicht auf ein normales Leben haben, gehen die Pocken-Forschungen am DPZ weiter.

Rahima Banu survived, then married and got four children. To help newly infected patients to achieve the same, pox research at the DPZ continues.

Original publication:

*Mätz-Rensing, K., Stahl-Hennig, C., Kramski, M., Pauli, G., Ellerbrok, H., Kaup, F.-J. (2012): The Pathology of Experimental Poxvirus Infection in Common Marmosets (*Callithrix jacchus*): Further Characterization of a New Primate Model for Orthopoxvirus Infections. *Journal of Comparative Pathology* 146/2-3: 230-242.*



Handschuh für Hirnforscher

A glove for brain scientists

Ein neuer Datenhandschuh verbessert die Forschung zur Bewegungssteuerung

Mit einer Prothese zu leben, bringt viele Nachteile mit sich. Die meisten herkömmlichen Prothesen ermöglichen nur eine bestimmte Greifbewegung. Wer mit seiner Prothese gut ein Glas halten kann, für den ist Schuhe zubinden oft unmöglich – wegen unterschiedlicher Präzisionsgriffe und Kraftverteilung. Die präzise Steuerung der Prothese ist das Problem. Um das Leben von Menschen mit amputierten Gliedmaßen oder Querschnittslähmung zu erleichtern, forscht Hansjörg Scherberger am DPZ über Neuroprothesen. Diese speziellen Prothesen empfangen Signale direkt vom Gehirn und übertragen sie in Echtzeit an ein mechanisches „Ersatzteil“. Dafür brauchen die Wissenschaftler vor allem besonders präzise Daten darüber, wo genau im Gehirn welche Bewegungen geplant werden. Hansjörg Scherberger und sein Doktorand Stefan Schaffelho-

A new tracking glove improves motion control research

Living with a prosthesis today means living with many handicaps. Most conventional prostheses allow only one grip movement. Patients who are able to hold a glass well often fail to tie up their own shoes – due to different types of precision grips and force distribution. Precise control of prostheses is difficult. Improving the life of people with amputated limbs or paraplegia is the goal of Hansjörg Scherberger's research at the German Primate Center. He works in the field of Neuroprosthetics. Neuroprosthetics encode signals directly from the brain and transmit them to a mechanic 'spare part'. Therefore, scientists need highly precise data on where and how the brain plans movements. To obtain such data, Hansjörg Scherberger and his PhD student Stefan Schaffelhofer have now developed a new tracking glove for rhesus macaques which provides more precise and more robust data than previously used models.

Small hand, huge problems

Scientists analyze in the brains of rhesus macaques, which neurons are active during which kind of movements to replace the complex human hand by neuroprosthetics. Only this way it will be possible to stimulate the right connections in human brains in the future.

Photo

Die Skizze zeigt, wie der neue Handschuh an der Primatenhand befestigt wird: Durch die „Fingerfreiheit“ werden die Tiere in ihren natürlichen Greifbewegungen kaum eingeschränkt.

This illustration shows how the the new glove is worn on the primate hand: The fingerless glove only marginally limits the natural grasping movements of the animals. Illustration: Benjamin Lamplmair

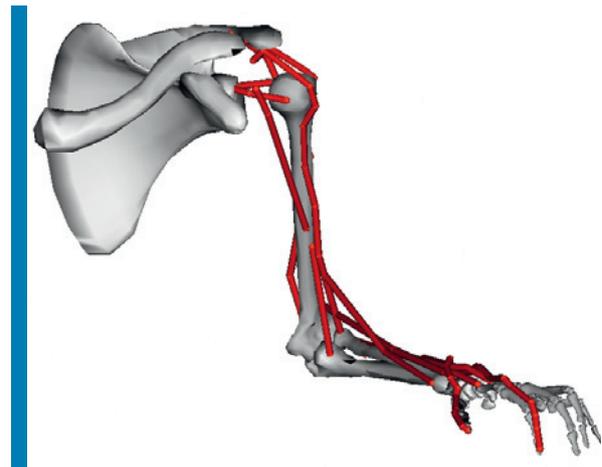
fer haben dazu jetzt einen neuen Datenhandschuh für Rhesusaffen entwickelt, der deutlich genauere und robustere Daten liefert als die meisten bisherigen Modelle.

Kleine Hand, große Probleme

Um die komplexe menschliche Hand durch Neuroprothesen ersetzen zu können, erforschen die Neurobiologen an Rhesusaffen, welche Nervenzellen bei welchen Bewegungen aktiv sind. Nur so können beim Menschen später einmal die richtigen Verbindungen im Gehirn stimuliert werden. Bei ihrer täglichen Arbeit stehen die Wissenschaftler allerdings vor einigen praktischen Herausforderungen: Um die Gehirnaktivität ihrer tierischen Probanden mit den richtigen Bewegungsabläufen in Verbindung bringen zu können, müssen sie ihre Handgriffe möglichst exakt erfassen. Dies geschieht mit Hilfe eines Datenhandschuhs, der alle Bewegungen aufzeichnet, die die Hand des Tieres macht.

Leider sind die herkömmlichen Modelle nur bedingt für kleine Primaten wie Rhesusaffen geeignet und nicht so präzise, wie es nötig wäre. Der neue Datenhandschuh des DPZ sitzt deutlich besser. Doch der verbesserte Sitz ist nicht die einzige Neuerung des bereits zum Patent angenommenen Datenhandschuhs. Im Gegensatz zu den üblichen Handschuhen funktioniert die Neuentwicklung mit Hilfe von elektromagnetischen Messungen. Dadurch ist es nicht mehr nötig, dass sich alle Bewegungen im Sichtfeld einer Kamera abspielen. Diese neue Methode erlaubt es, auch komplexere Bewegungen aufzuzeichnen, bei denen ein Teil der Hand verdeckt ist. Zudem kommt der Handschuh mit deutlich weniger Sensoren aus und behindert die Tiere bei ihren Bewegungen kaum.

During their daily work the scientists are confronted with practical issues: In order to link the correct movements to related brain activity it is necessary to record grasping sequences as precisely as possible. This is done via a tracking glove, which records everything the hand does. Unfortunately, the available models don't suit small primates very well and thus don't work as accurate as required. The new glove of the DPZ fits much better. But the improved fit is not the only innovation of the patented glove. Unlike conventional tracking gloves the new model is operated by an electromagnetic tracking system. This makes the data recording independent of visual contact to a camera set. So the new method enables the tracing of complex hand movements in which a part of the hand is not visible for the camera. The glove is also equipped with fewer sensors and only marginally constrains the monkeys in their movements.



Auf Basis der Daten, die mit dem neuen Handschuh gewonnen werden, können am Computer „Exoskeletale Modelle“ entwickelt werden, die Greifbewegungen genau abbilden und so besser auswertbar machen. ■ *Based on data generated by the new tracking glove accurate models of grasping movements that facilitate analysis can be computed. Image: Stefan Schaffelhofer and Massimo Sartori*



Prof. Dr. Hansjörg Scherberger

Hansjörg Scherberger ist Leiter der Forschergruppe Neurobiologie am DPZ. Zusammen mit seinem Team untersucht er die Neurophysiologie der Handfunktionen von Primaten um neue Methoden zur Steuerung von Neuroprothesen zu entwickeln.

Hansjörg Scherberger is head of the research group “Primate Neurobiology” at the DPZ. With his team he investigates the neurophysiology of primate hand functions to develop new decoding methods for controlling neuroprosthetics.

Photo: Karin Tilch

Neuer Handschuh, neue Erkenntnisse

Mit Hilfe der präzisen Daten seines Datenhandschuhs konnte das Team bereits neue Erkenntnisse zu den Prozessen der Wahrnehmung und Bewegungsplanung gewinnen. Mit Hilfe von sogenannten exoskeletalen Modellen können die Forscher nun die exakten Bewegungsabläufe der Tiere im Computer abbilden und die unterschiedlichen Grifftypen besser definieren. Die Neurobiologen haben auch nachgewiesen, dass einige Zellklassen im Gehirn eher bei visuellen Anreizen aktiv sind, während andere vor allem für die Ausführung von Bewegungen zuständig zu sein scheinen.

Diese Entdeckung hilft dabei, die Gehirnaktivitäten für verschiedene Greifbewegungen und Objekttypen zu entschlüsseln und so Neuroprothesen besser zu „programmieren“. „Davon sind wir gar nicht mehr so weit entfernt“, sagt Stefan Schaffelhofer.

New glove, new findings

Based on the precise data generated by their tracking glove, the team has already gained new insights into the processes of cognition and motion planning. Now the scientists can simulate the exact movements by generating so called exoskeletal models of the animals virtually and define the different grip types more precisely. They also demonstrated that some cell types of the brain are active during visual processing while others seem to be related to the implementation of movements.

This finding helps to identify the brain activities related to different kinds of grasp movements and object types, and might improve the programming of neuroprosthetics. “We’re not too far from realizing this,” says Stefan Schaffelhofer.

Original publication:

Schaffelhofer S., Scherberger, H. (2012): A new method of accurate hand- and arm-tracking for small primates. Journal of Neural Engineering 9: 026025.





Am Ende ist immer Damenwahl

Eventually it's always ladies' choice

Weibliche List stellt sicher, dass die besten Gene weitergegeben werden

Rhesusaffendamen haben es oft nicht leicht: Sie sind kleiner und leichter als die Männchen und haben auch keine großen, spitzen Eckzähne um sich zu verteidigen. Und dann müssen sie sich auch noch mit aufdringlichen Verehrern herumschlagen. Um sicherzugehen, dass nur seine Gene weitergegeben werden, bewacht das Alpha-Männchen nämlich Weibchen, die es für empfängnisbereit hält. Trotzdem kann sich bei Rhesusaffen auch ein erstaunlich hoher Prozentsatz nicht-dominanter Männchen fortpflan-

Eine Rhesusaffengruppe an der Küste Puerto Ricos, die für die Studie beobachtet wurde. Auf Puerto Rico wurden Rhesusaffen, die eigentlich nur in Asien heimisch sind, 1938 auf der unbewohnten Insel Capo Santiago zu Forschungszwecken ausgesetzt. Bei weiblichen Rhesusaffen ist die Gesichtsfärbung ein Hinweis auf Fruchtbarkeit, allerdings ein sehr ungenauer.

A group of rhesus macaques that was observed for the current study at the coast of Puerto Rico. In Puerto Rico, a population of rhesus macaques, which are native to Asia only, have been marooned on the uninhabited island Capo Santiago for research purposes in 1938. In female rhesus macaques the coloration of the facial skin is an indication of fertility – but a very unreliable one. Photo: Anja Widdig

Female tricks secure that only the best genes are passed on

The life of female rhesus macaques isn't easy: They are smaller and lighter than the males and they don't have big, sharp canines to protect themselves. Additionally they have to struggle with obtrusive beaus. Because alpha-males want to make sure that only their own genes are passed on, they guard females they believe to be receptive. Still, in rhesus macaques a surprisingly high number of non-dominant males are able to reproduce. Antje Engelhardt and her team of the Emmy Noether Junior Research Group "Sexual Selection in Primates" investigate why this is the case.

The first isn't always the best

Many theories about mating habits imply that females prefer to mate with highest-ranking males. By contrast, the team of the German Primate Center found that females in wild living rhesus macaques at the coast of Puerto Rico have developed a number of subtle strategies to escape the guarding of the alpha-male. Unlike many other mammalian species in which the alpha-male is also the physically fittest animal, rhesus macaques climb the social ladder with time. Therefore, the alpha-male is rarely the one with the best genes, but more likely something else: old. For young, female rhesus macaques other, lower ranking males are therefore more attractive. But the

zen. Warum das so ist, untersuchen Antje Engelhardt und ihre Mitarbeiter der Emmy Noether Nachwuchsgruppe „Sexuelle Selektion bei Primaten“.

Der Erste ist nicht immer auch der Beste

Viele Thesen zum Paarungsverhalten legen nahe, dass Weibchen sich am liebsten mit ranghohen Männchen paaren. Dagegen hat das Team des Deutschen Primatenzentrums in einer Studie an wildlebenden Rhesusaffen an der Küste Puerto Ricos gezeigt, dass Weibchen eine Reihe subtiler Strategien entwickelt haben, um den Fängen des Alpha-Männchens zu entgehen. Im Gegensatz zu vielen anderen Säugetierarten, bei denen das erste Männchen der Horde auch immer das körperlich fitteste ist, steigen Rhesusaffen im Laufe der Zeit innerhalb der Hierarchie auf. Das Alphamännchen ist also selten auch das mit den besten Genen, sondern oft vor allem eins: alt. Für die jungen Rhesusaffenweibchen sind deshalb häufig andere, rangniedrigere Männchen attraktiver. Einen offenen Konflikt könnten die Weibchen aber kaum gewinnen. Stattdessen greifen sie auf eine bewährte, weibliche Strategien zurück: Sie manipulieren die Herren mit Hilfe von irreführenden Paarungssignalen.

Vergebene Liebesmüh

Die Studien von Antje Engelhardt belegen, dass die Männchen nicht in der Lage sind, zu erkennen, wann genau die fruchtbaren Phasen der Weibchen beginnen und wann sie enden. So hatten die Rhesusaffen zu Beginn ihrer fruchtbaren Phasen größere Freiräume und damit Zugang zu favorisierten Paarungspartnern. Später wurden sie dann von den ranghohen Herren der Gruppe umgarnt,

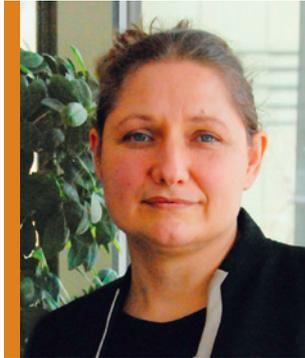
females couldn't win an open conflict. Instead, they hold on to a proven female strategy: they manipulate the males with misleading mating signals.

Love's labors lost

Antje Engelhardt's studies prove that males are unable to recognize precisely when the fertile phase of females begins and when it ends. This gave more freedom to the female rhesus macaques during the first days of their fertile phase and allowed them to mate with their favorite partners. Later on, higher-ranking males guarded the females even though they often weren't fertile any more. Accordingly, dominant males wasted time and efforts in guarding females that were already fertilized by lower ranking males. As no one can tell when exactly a female



Eine Rhesusaffenjunges wird gesäugt. Ein großer Teil des Sozialverhaltens von weiblichen Tieren hat die Sicherheit und die genetische Qualität der Nachkommen zum Ziel. ■ *A rhesus macaques cub is lactated. A huge part of the social behavior of female animals strives at the safety and genetic quality of the offspring. Photo: Anja Widdig*



Dr. Antje Engelhardt

Antje Engelhardt erforscht als Leiterin der Emmy Noether Nachwuchsgruppe „Sexuelle Selektion bei Primaten“ am DPZ die Mechanismen der sexuellen Auswahl und ihre Auswirkungen auf die soziale Evolution von Arten. Ein Schwerpunkt der Untersuchungen liegt dabei auf der Frage, welche Faktoren den männlichen Reproduktionserfolg beeinflussen.

As the head of the Emmy Noether Junior Research Group “Sexual Selection in Primates” Antje Engelhardt investigates the mechanisms of sexual selection and the related consequences on the social evolution of species at the DPZ. A focus of the research is on the question which factors influence male reproductive success. Photo: Astrid Slizewski

obwohl sie meist gar nicht mehr empfängnisbereit waren. So investierten die dominanten Männchen viel vergebliche Zeit und Mühen in die Bewachung eines Weibchens, das bereits von einem rangniedrigeren, aber jüngeren und wahrscheinlich fitteren Männchen befruchtet wurde. Da keiner so genau weiß, wann denn nun ein Weibchen empfängnisbereit ist, ist auch nicht erkennbar, wer der Vater des Nachwuchses ist. Das reduziert die im Tierreich nicht seltenen Kindstötungen durch Nicht-Väter. Am Ende dient das manipulative Verhalten der Weibchen also doch nur dem Wohl ihres Nachwuchses – und indirekt damit auch dem ihrer Art.

is fertile, it is also not recognizable who fathered the offspring. This reduces the number of the infanticides by non-fathers common in many species. So, in the end the manipulative behavior of the females only serves the purpose of protecting the welfare of their offspring – and with this indirectly also the welfare of their entire species.

Original publication

Dubuc, C., Muniz, L., Heistermann, M., Widdig, A., Engelhardt, A. (2012): Do males time their mate-guarding effort with the fertile phase in order to secure fertilisation in Cayo Santiago rhesus macaques? Hormones and Behavior 61: 696-705.



Sesam öffne Dich: Wie Bunyaviren in Wirtszellen eindringen

Open sesame: How bunyaviruses enter host cells

Neu aufgetauchtes Bunyavirus: Infektionsforscher des DPZ suchen Angriffspunkte für die antivirale Therapie

Durch den Klimawandel vergrößert sich das Verbreitungsgebiet virus-übertragender Insekten und Zecken, die von milderen Wintern profitieren. Hinzu kommt, dass die kontinuierlich steigende Nutzung natürlicher Ressourcen zu verstärktem Kontakt zwischen Wildtieren und Menschen führt. Beides begünstigt den Eintrag neuer Viren in die menschliche Bevölkerung. Ausbrüche von neuen, schweren Erkrankungen und deren rasche Verbreitung durch den globalen Reiseverkehr können die Folge sein. Ein Schwerpunkt der Forschungen der Abteilung Infektionsbiologie am Deutschen Primatenzentrum liegt daher auf der Untersuchung der Interaktionen von neuen Viren mit ihren Wirtszellen. Denn nur wenn man weiß, wie die Viren es schaffen, die Zellen ihrer Wirte zu befallen, kann man innovative Strategien zur Prävention und Therapie entwickeln.

Emergence of a novel bunyavirus: Infection researchers of the DPZ are searching for targets for antiviral therapy

The climate change extends the distribution range of virus-transmitting insects and ticks, which benefit from mild winters. Furthermore, the continuously increasing exploitation of natural resources augments the frequency of contact between wild animals and humans. Both factors promote the transmission of new viruses to humans. Outbreaks of new, severe diseases and their rapid spread due to global travelling may be the consequence. The Infection Biology Unit at the DPZ investigates the interactions of new viruses with their host cells. The knowledge obtained in these studies is a prerequisite for the development of innovative strategies for prevention and therapy.

In 2009 a new disease emerged in Central China, which is characterized by severe fever, reduced thrombocyte counts, and a high mortality rate of ten to thirty percent. A new bunyavirus, severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV), was identified as the causative agent. Chinese scientists provided evidence that ticks might have transmitted the virus to humans and that human to human transmission can also occur. A closely related virus, which caused comparable symptoms, was recently detected in patients in Missouri, USA.

Photo

Infektionsbiologin Stefanie Gierer bereitet Zellkulturzellen für die nachfolgende Infektion mit künstlichen Viruspartikeln vor.

Infection researcher Stefanie Gierer prepares cell cultures for the infection with artificial virus particles.

Photo: Adeline Heurich

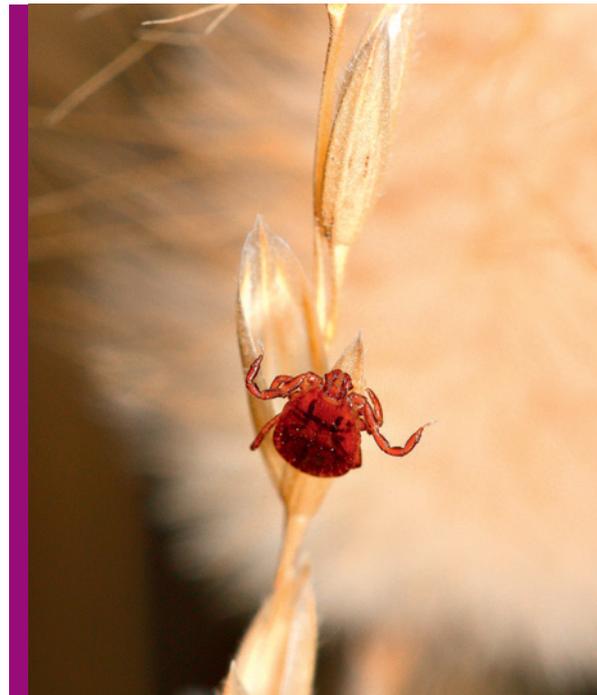
Im Jahr 2009 wurde in Zentral-China das Auftreten einer neuen Krankheit beobachtet, die sich insbesondere durch schweres Fieber, reduzierte Thrombozytenzahlen und eine hohe Sterblichkeitsrate von zehn bis dreißig Prozent auszeichnete. Als Erreger dieser Krankheit wurde ein neues Bunyavirus identifiziert, das severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV). Chinesische Forscher verdächtigten Zecken, das Virus auf den Menschen übertragen zu haben, und es wurden Hinweise auf eine Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch gefunden. Ein eng verwandtes Virus wurde auch bei Patienten in Missouri, USA, nachgewiesen, die eine vergleichbare Symptomatik aufwiesen.

Gn/Gc ist der Schlüssel zur Zelle

Der Eintritt in Wirtszellen ist der erste Schritt im viralen Vermehrungszyklus, und die viralen und zellulären Faktoren, die am Eintritt beteiligt sind, stellen Ansatzpunkte für Therapien dar. Bei Bunyaviren ist das Oberflächenprotein Gn/Gc für den Wirtszelleintritt verantwortlich. Obwohl nicht nur SFTSV sondern eine Reihe von Bunyaviren schwere Krankheiten beim Menschen verursachen, ist nur relativ wenig darüber bekannt, wie das Gn/Gc-Protein den Eintritt vermittelt. In Deutschland müssen Arbeiten mit echten SFTS-Viren in Laboratorien der höchsten Sicherheitsstufe durchgeführt werden und sind daher sehr zeit- und materialaufwendig. Um die Forschungen zu beschleunigen, hat die Abteilung Infektionsbiologie ein sicheres Testsystem eingesetzt mit künstlichen, nicht-infektiösen Viruspartikeln, das es erlaubt, den SFTSV-Gn/Gc-vermittelten Zelleintritt auch in Laboratorien niedrigerer Sicherheitsstufen gefahrlos zu untersuchen.

Gn/Gc is the viral key to the target cell

Entry into the host cell is the first step of the viral replication cycle and the viral and cellular factors involved in the entry process are potential therapeutic targets. Bunyaviruses employ the surface protein Gn/Gc for the host cell entry. Although SFTSV and several other bunyaviruses cause severe diseases in humans, relatively little is known about how the Gn/Gc protein mediates entry. In Germany, research on authentic SFTS-viruses is restricted to laboratories of the highest biosafety level and is therefore time and cost intensive. To speed up research, the scientists of the Infection Biology Unit have employed a secure test sys-



Die Zeckenart *Haemaphysalis longicornis* steht im Verdacht, das SFTS-Virus zu übertragen. ■ *The tick species Haemaphysalis longicornis is a potential vector of the SFTS virus. Photo: Rob Suisted/Nature's Pic Images*



Prof. Dr. Stefan Pöhlmann

Stefan Pöhlmann forscht als Leiter der Abteilung Infektionsbiologie am DPZ über Virus-Wirtszellinteraktionen. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt auf dem humanen Immundefizienz-Virus und auf neuen Viren wie dem SARS-Coronavirus, Influenza-Viren und dem Ebola-Virus.

Stefan Pöhlmann is head of the Infection Biology Unit at the DPZ and studies virus host cell interactions. Human immunodeficiency virus and (re-)emerging viruses, including SARS-coronavirus, Influenza viruses and Ebola virus, are in the focus of his studies. Photo: Margit Hampe

Zelluläre Angriffspunkte für die Therapie

Die Arbeiten der Infektionsbiologie zeigen, dass das Oberflächenprotein Gn/Gc des SFTS-Virus den Eintritt in verschiedene humane und tierische Zelllinien sowie in sogenannte „Fresszellen“ (Makrophagen) und in dendritische Zellen vermittelt. Das ist besonders perfide, denn dendritische Zellen und Fresszellen sind wichtige „Mitarbeiter“ des Immunsystems. Ein niedriger endosomaler pH-Wert ist für den Gn/Gc-vermittelten Eintritt in die Zellen wichtig. Das steht im Einklang mit der zuvor dokumentierten Beobachtung, dass die Anlagerung von positiver Ladung an die Bunyavirus Gn/Gc-Proteine dazu führt, dass diese die virale Membran mit einer zellulären Membran verschmelzen. Das ist für den Eintritt der Viren in die Wirtszellen essentiell. Überraschend war die Entdeckung, dass auch die Aktivität einer zellulären Protease für den effizienten, durch das Gn/Gc-Protein des SFTS-Virus vermittelten Zelleintritt wichtig ist. Vergleichbare Beobachtungen wurden auch mit anderen Bunyavirus Gn/Gc-Proteinen gemacht. Auch wenn diese Beobachtungen noch mit authentischen Bunyaviren

tem based on artificial, non-infectious virus particles, which allows the safe investigation of the SFTSV-Gn/Gc-mediated cell entry in laboratories of lower biosafety levels.

Cellular targets for therapy

The work of the infection researchers at the DPZ demonstrates that the surface protein Gn/Gc mediates the entry of the SFTS-virus into several human and animal cell lines, as well as into so called “scavenger cells” (macrophages) and dendritic cells. This is extremely perfidious as dendritic cells and scavenger cells are important “staff” of the immune system. A low, endosomal pH is important for the efficient SFTSV Gn/Gc-mediated cell entry. This is in line with the previous finding that protons induce a membrane fusion activity in bunyavirus Gn/Gc proteins, which drives the fusion of the viral envelope with a host cell membrane. Surprisingly, the activity of a cellular protease was also essential for the efficient host cell entry driven by Gn/Gc proteins of SFTSV and other bunyaviruses. Although these results remain to be confirmed with authentic bunyaviruses, the findings of the infection

bestätigt werden müssen, weisen die Ergebnisse der Infektionsforscher des DPZ darauf hin, dass die Bunyavirus Gn/Gc-Proteine möglicherweise während der Aufnahme der Viren in Zellen gespalten werden und dass die Spaltung für die virale Infektiosität wichtig ist. Weiterhin konnten die Forscher des DPZ zeigen, dass der SFTSV-Gn/Gc-getriebene Eintritt in die Zellen durch Seren blockiert wird, die aus dem Blut von Patienten gewonnen wurden, die mit dem SFTS-Virus infiziert waren. Dies zeigt, dass das neue Testsystem geeignet ist, um neutralisierende Antikörper nachzuweisen und daher für die Diagnostik wertvoll sein könnte. Das Team fand schließlich auch Hinweise darauf, dass das Protein Gn/Gc das Lektin DC-SIGN als Rezeptor für den Eintritt in dendritische Zellen verwendet. Damit wäre DC-SIGN ein möglicher Angriffspunkt für die Therapie.

Diese neuen Daten, die im renommierten *Journal of Virology* publiziert wurden, liefern wichtige Einblicke in den Eintritt des SFTS-Virus in seine Zielzellen und zeigen, dass Wirtszellproteasen und DC-SIGN potenzielle Angriffspunkte für Therapien darstellen.

biologists at the DPZ indicate that the bunyavirus Gn/Gc proteins might be cleaved during the entry process and that cleavage might be important for the viral infectivity. Furthermore, the scientists of the DPZ demonstrated that the SFTSV-Gn/Gc-mediated entry can be blocked by sera, which have been obtained from SFTSV-infected patients. This shows that the new test system is suitable for the detection of neutralizing antibodies and might therefore be valuable for diagnostic purposes. Finally, the team found evidence that Gn/Gc uses the lectin DC-SIGN as a receptor for entry into dendritic cells, making DC-SIGN a potential target for therapeutic intervention.

*The new data, which have been published in the renowned *Journal of Virology*, provide important insights into the cellular entry of the SFTS-virus and show that host cell proteases and DC-SIGN are potential targets for therapy.*

Original publication:

*Hofmann, H., Li, X.; Zhang, X., Liu, W., Kühl, A., Kaup, F., Soldan, S. S., González-Scarano, F., Weber, F., He, Y., Pöhlmann, S. (2013): Severe fever with thrombocytopenia virus glycoproteins are targeted by neutralizing antibodies and can use DC-SIGN as a receptor for pH-dependent entry into human and animal cell lines. *Journal of Virology* 87/8: 4384-4394.*

Impressum

Diese Broschüre wird herausgegeben von der
Deutsches Primatenzentrum GmbH (DPZ) –
Leibniz-Institut für Primatenforschung.

Stabsstelle Kommunikation
Kellnerweg 4
37077 Göttingen
Telefon: 0551 3851-424
E-Mail: presse@dpz.eu

Redaktion:

Christian Kiel (ViSDP),
Astrid Slizewski

Gestaltung:

Heike Klensang
Druck: Goltze Druck
Auflage: 700

Diese Broschüre kann kostenfrei bestellt
werden. Bitte senden Sie dazu eine E-Mail mit
Ihrer Postadresse an presse@dpz.eu. Nach-
druck mit Quellenangabe gestattet.

Imprint

*This booklet is published by the
German Primate Center (Deutsches
Primatenzentrum GmbH, DPZ).*

*Press and Communications Department
Kellnerweg 4
D-37077 Göttingen, Germany
Phone: +49 551 3851-424
E-mail: presse@dpz.eu*

Editors:

*Christian Kiel (responsible),
Astrid Slizewski*

Layout:

*Heike Klensang
Print: Goltze Druck
Copies: 700*

*The brochure can be ordered free of
charge. Please send an e-mail including your
postal address to presse@dpz.eu. Reprinting is
allowed if the source is noted.*

www.dpz.eu



www.dpz.eu