

Curriculum vitae: Stephan Scherneck

Geburtsdatum/-ort: 19. März 1977 in Berlin

Gegenwärtige Position: Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Experimentelle Diabetologie am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke

Arthur-Scheunert-Allee 114-116,
14558 Nuthetal
Tel.: +49-33200-88-403,
Fax: +49-33200-88-555
E-mail: scherneck@dife.de



Ausbildung und beruflicher Werdegang

04/1997 - 04/2001 Studium der Pharmazie an der Humboldt-Universität zu Berlin (Abschluss II. Staatsexamen)

04/1998 - 03/2000 Studentische Hilfskraft am Institut für Pharmazie an der Humboldt-Universität zu Berlin (Arbeitsgruppe Pharmazeutische Chemie)

05/2000 - 04/2001 Studentische Hilfskraft am Institut für Pharmazie an der Humboldt-Universität zu Berlin (Arbeitsgruppe Pharmazeutische Analytik)

05/2001 - 10/2001 Pharmaziepraktikant in der Apotheke am Antonplatz, Berlin

11/2001 - 04/2002 Pharmaziepraktikant in der Krankenhausapotheke des HELIOS-Klinikums Berlin-Buch

06/2002 Approbation als Apotheker

05/2002 - 01/2003 Praktikant und Apotheker in der Apotheke am Antonplatz, Berlin

02/2003 - 09/2007 Doktorand in der Abteilung Pharmakologie am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke unter der Betreuung von Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost;
Dissertation: „*Identifizierung eines diabetogenen Allels im Suszeptibilitätslocus Nidd/SJL der Maus*“
(Promotion 12/2007 zum Dr. rer. nat.; *summa cum laude*)

10/2007 - 09/2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Pharmakologie am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (Leitung: Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost)

seit 10/2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Experimentelle Diabetologie am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (Leitung: Prof. Dr. Annette Schürmann)

Identifizierung eines diabetogenen Allels im Suszeptibilitätslocus *Nidd/SJL* der Maus

Beim QTL *Nidd/SJL* handelt es sich um einen Suszeptibilitätslocus aus dem Genom der SJL-Maus, der in der adipösen NZO-Maus einen Phänotyp mit Merkmalen des humanen Typ-2-Diabetes hervorruft. In Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund des gewählten Modells entwickeln *Nidd/SJL*-Träger eine moderate bis stark ausgeprägte Hyperglykämie, die beim Vorhandensein zusätzlicher diabetogener Allele zu einer manifesten Stoffwechselstörung führt und mit einer Zerstörung der β -Zellen in den Langerhans-Inseln verbunden ist. Im Rahmen meiner Dissertation wurde der *Nidd/SJL*-Locus durch mehrfache Rückkreuzung vom SJL-Mausstamm auf den Kontrollstamm C57BL/6 (B6) übertragen (Introgression) und damit isoliert. Zudem wurden verschiedene Intervall-spezifische Mauslinien generiert, die unterschiedlich große Fragmente des *Nidd/SJL*-Locus trugen.

Da die *Nidd/SJL*-vermittelte Hyperglykämie von einem frühzeitig erhöhten Körpergewicht der Tiere abhängt, wurden verschiedene Reporterkreuzungen mit dem adipösen NZO-Mausstamm durchgeführt. Die Nachkommen, die heterozygot oder homozygot SJL-Allele für den *Nidd/SJL*-Locus trugen, entwickelten signifikant höhere Blutglucosewerte als die entsprechenden Kontrolltiere mit B6- oder NZO-Allelen. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde bei der Mehrzahl der *Nidd/SJL*-Träger eine Hypoinsulinämie beobachtet, die (1) mit einer Verringerung der β -Zellmasse, (2) einem Verlust der Membranständigkeit des Glucosetransporters GLUT2 in den β -Zellen und (3) einer relativen Zunahme von Glucagon-positiven α -Zellen im Inneren der Inseln einherging.

Die Ausprägung der diabetischen Stoffwechsellage der *Nidd/SJL*-Träger hing stark vom genetischen Hintergrund der untersuchten Tiere ab. Im Rahmen meiner Dissertation wurden Interaktionen des *Nidd/SJL*-Locus mit Diabetes-QTL der NZO-Maus auf den Chromosomen 1 und 15 identifiziert, die den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussten. NZO-Allele auf Chromosom 1 wirkten sich dabei besonders zu einem frühen, NZO-Allele auf Chromosom 15 eher zu einem späteren Zeitpunkt auf die Krankheitsentstehung aus. Tiere, die neben dem *Nidd/SJL*-Locus homozygot NZO-Allele auf den Chromosomen 1 und 15 trugen, zeigten zu allen Beobachtungszeitpunkten die höchsten Diabetesprävalenzen, was auf additive Effekte der Diabetes-QTL schließen lässt.

Durch die Zucht von rekombinant-kongenigen Linien konnte die Größe des kritischen diabetogenen Bereichs des *Nidd/SJL*-Locus auf eine Region eingegrenzt werden, die zehn Gene enthält. Die Untersuchung dieser Gene führte zur Identifizierung einer *loss-of-function* Variante des Gens *Zfp69* in NZO und C57BL/6. Durch eine intronische Polyadenylierungssequenz und alternatives Spleißen wird in diesen Mausstämmen eine verkürzte mRNA gebildet, der die funktionellen Domänen des Proteins fehlen. Die korrekte,

vollständige mRNA war deshalb im Skelettmuskel von SJL-Mäusen siebenfach, im weißen Fettgewebe achtfach und den Lebern zwanzigfach höher exprimiert als in den entsprechenden Geweben von B6- und NZO-Mäusen. Die im Rahmen meiner Dissertation erzielten Ergebnisse legen deshalb den Schluss nahe, dass die allelische Varianz von *Zfp69* für die diabetogene Wirkung von *Nidd/SJL* verantwortlich ist. Dabei wirkt das „normale“ SJL-Allel von *Zfp69* auf dem adipösen Hintergrund von NZO diabetogen, während die *loss-of-function* Mutante von NZO und B6 anscheinend Diabetes-protektiv ist.

Stephan Scherneck

Abteilung Pharmakologie

Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke