

Curriculum Vitae

Prof. Dr. rer. nat. Maria Alexandra Brehm

PROF. DR. RER. NAT. MARIA ALEXANDRA BREHM



WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG

- Seit 05/2021 **Professur für Biotechnologie**
AG Mechanobiologie der Thrombose und Hämostase
Lebenswissenschaftliche Fakultät
Universität Siegen
- 07/2020-04/2021 **Privatdozentin / Arbeitsgruppenleiterin**
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Direktor: Prof. Dr. Stefan W. Schneider
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- 12/2015-06/2020 **Privatdozentin / Arbeitsgruppenleiterin**
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. Stefan Rutkowski
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- 12/2011-11/2015 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Verbundprojekt-Koordinatorin**
DFG-Forschergruppe FOR1543 (SHENC)
Sprecher: Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- 02/2010 – 11/2011 **Postdoctoral NIH Transition Awards Program Fellow (Phase II)**
Zentrum für Experimentelle Medizin
Institut für Biochemie und Signaltransduktion
Direktor: Prof. Georg W. Mayr
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- 11/2006 – 01/2010 **Postdoctoral NIH Transition Awards Program Fellow (Phase I)**
Inositol Signaling Section
Laboratory of Signal Transduction
Arbeitsgruppe: Dr. Stephen B. Shears
NIEHS / NIH, Research Triangle Park, NC, USA

AUSBILDUNG

- 12/2015 **Habilitation und Verleihung der Venia legendi**
im Fach Biochemie und Molekularbiologie
Habilitationsschrift: „*From Protein Localization to Function in Health and Disease*“
- 11/2002 – 06/2006 **Promotion:** „*Aufklärung neuer Funktionen von Inositolphosphat-Kinasen durch zelluläre Lokalisationsstudien*“
Direktor: Prof. Dr. Georg W. Mayr
Institut für Biochemie und Signaltransduktion
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)
Abschluss am 16.06.2006 mit **summa cum laude**
- 10/1996 – 10/2002 **Diplomstudiengang Chemie**, Universität Hamburg
Diplomarbeit: „*Klonierung, Expression und Charakterisierung von Dihydrofolatreduktasen aus extremophilen Bakterien*“
Abschluss: 24.10.2002, Note: **sehr gut**
Arbeitsgruppe: Prof. Dr. Reinhard Bredehorst
Institut für Chemie und Lebensmittelchemie
Universität Hamburg

LEHRTÄTIGKEITEN

- Seit 01/2012 Kurse in Chemie und Biochemie für Studierende der Studiengänge
Medizin und Zahnmedizin (min. 2 SWS)
- 2012 – 2013 Tumorbiologie-Praktikum für Studierende des Studienganges
Molecular Life Sciences
- Seit 2003 Betreuung von Bachelor-, Master- und Diplomarbeiten

WISSENSCHAFTLISCHE GASTAUFENTHALTE

10/2017

**Department of Physics and Center for NanoScience,
Ludwig-Maximilians-Universität, München**

Laboratorien Prof. Dr. Joachim Rädler und Dr. Martin Benoit
(Untersuchung der biophysikalischen Eigenschaften des von-
Willebrand-Faktors mittels Fluorescence Correlation
Spectroscopy, Atomic Force Microscopy-based single-Molecule
Force Measurements, Atomic Force Microscopy Imaging, und
Magnetic Tweezers)

7- 09/2014

The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

Prof. Dr. Z.M. Ruggeri

(Untersuchung der Thrombozytenphysiologie und des von-
Willebrand-Faktors aus Thrombozyten)

06/ 2009

Duke University, Durham, NC, USA

Prof. John D. York

(Untersuchung der Inositolphosphat 2-Kinase in *Drosophila
melanogaster* Larven)

FORSCHUNG

Since 2002

**Inositolphosphat (InsP) Signaling und Funktionen der
Inositolphosphat- und Phosphatidylinositol-umsetzenden
Enzyme:**

Intrazelluläre Lokalisation InsP-umsetzender Enzyme, zelluläre
Kompartimentalisierung ihrer Funktionen, posttranslationale
Modifikationen, intrazelluläres Trafficking, Aufbau des Zellkerns,
rRNA-Synthese, Aktinpolymerisation, Zellmotilität

Since 2011

Thrombose- und Hämostaseforschung

Von-Willebrand-Faktor Biosynthese, intrazelluläres Trafficking
und (patho)-physiologische Funktionen, hämorrhagische
Diathesen, thrombotische Mikroangiopathien und ADAMTS13,
Anwendung biophysikalischer Methoden in der Thrombose- und
Hämostaseforschung, Thrombozytenfunktion,
Endothelzellphysiologie

Methoden: Alle Standardmethoden in der Biochemie, Molekularbiologie und Zellbiologie (ELISA, Western Blotting, Klonierung, Proteinexpression (in Bakterien, Insektenzellen und Säugerzellen), Proteinreinigung, Transfektion und Elektroporation von Säugerzellen, Zellkultur (Zelllinien und Primärzellen), Immunfluoreszenz, RNA-Interferenz), Microfluidik, Konfokalmikroskopie und Live-Cell-Imaging, Cone and Plate Aggregometrie, Light Transmission Aggregometrie, Thrombozytenfunktionstests, Fluorescence Correlation Spectroscopy, Atomic Force Microscopy-based Single-Molecule Force Measurements, Atomic Force Microscopy Imaging und Magnetic Tweezers

STIPENDIEN UND PREISE

03/2021	Bester Vortrag in der Session „Mechanisms of Disease I“, GTH 2021
02/2017	Alexander-Schmidt-Preis für herausragende Leistungen in der Thrombose- und Hämostaseforschung
02/2015	Best Abstract Award, GTH 2015
11/2013	ASH Abstract Achievement Award
10/2012	ASH Abstract Achievement Award
2006	“Beste Dissertation 2006” Institut für Chemie und Lebensmittelchemie, Universität Hamburg
11/2002 – 11/2005	Doktorandenstipendium des DFG-Graduiertenkollegs 336, Molekulare Endokrinologie - Molekularer Metabolismus

TÄTIGKEITEN UND ÄMTER

12/2011-09/2017	Koordination der DFG Forschergruppe FOR1543 (SHENC) (Aufgaben: Planung, Koordination, Durchführung und Publikation von interdisziplinären Forschungsprojekten, Wissenschaftliche Leitung eines der Teilprojekte, Organisation von halbjährigen Meetings, Kongressorganisation, Erstellung des Folgeantrages, Budgetverwaltung)
-----------------	---

SCHULUNGEN UND FORTBILDUNGEN

2020	Fortbildung Projektleitung nach § 15 Abs. 2 S.1 Nr 3, Abs. 4 Gentechnik-Sicherheitsverordnung (1-tägiger Kurs) ADVO GEN CONSULT
2014	Entwicklung und Lehre von Crashkursen (2-tägiger Kurs) UKE Akademie für Bildung & Karriere
2013	Forschungsverbundmanagement Universität Bern (3-tägiger Kurs)
2012	Dozententraining Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (3- tägiger Kurs)
2012	Führungsrolle und Leitbild DFG (3- tägiger Kurs)

KONGRESSORGANISATION

2015	1 st International SHENC Symposium on the Function of VWF in Primary and Secondary Hemostasis, 13.-15.09.2015, Hamburg, Germany
12/2011-9/2017	Halbjährliche Meetings der DFG Forschergruppe FOR1543

MITGLIEDSCHAFTEN

- ❖ Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

GUTACHTERTÄTIGKEITEN

Journals:

- ❖ Blood
- ❖ British Journal of Haematology
- ❖ Nature Communications
- ❖ FEBS Journal
- ❖ Cellular and Molecular Life Sciences
- ❖ Journal of Thrombosis and Hemostasis

- ❖ Thrombosis and Haemostasis
- ❖ Annals of Hematology
- ❖ Thrombosis Research
- ❖ Data in Brief
- ❖ Hämostaseologie
- ❖ Haemophilia
- ❖ Bioscience Reports

Fundingagenturen:

- ❖ Research Foundation - Flanders (FWO), **Belgien**
- ❖ Landsteiner Foundation for Blood Transfusion Research,
Niederlande
- ❖ FWF - Der Wissenschaftsfond, **Österreich**

Editorial Boards:

- ❖ Advisory Board Member: Hämostaseologie
- ❖ Cells

PUBLIKATIONEN

A) ORIGINALARBEITEN

- 1) Huck V, Chen PC, Xu ER, Tischer A, Klemm U, Aponte-Santamaría C, Mess C, Obser T, Kutzki F, König G, Denis CV, Gräter F, Wilmanns M, Auton M, Schneider SW, Schneppenheim R, Hennig J, **Brehm MA**. Gain-of-Function Variant p.Pro2555Arg of von Willebrand Factor Increases Aggregate Size through Altering Stem Dynamics. **Thromb Haemost.** 2020 Dec 31. doi: 10.1055/a-1344-4405. Online ahead of print.
- 2) Sandoval-Pérez A, Berger R, **Brehm MA**, König G, Schneider SW, Huck V, Rädler JO, Aponte-Santamaría C, „DNA binds to a specific site of the adhesive blood-protein von Willebrand factor guided by electrostatic interactions”, **Nucleic Acids Research.** 2020 <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa466>. (IF: 11.15)
- 3) Letzer A, Lehmann K, König G, Obser T, Schneppenheim S, Budde U, Schneppenheim S, **Brehm MA**, „Functional characterization of Upshaw-Schulman syndrome-associated ADAMTS13 variants employing two shear flow assays, **PLoS One.** 2020 May 4;15(5):e0232637 (IF: 2.77)
- 4) Tischer A, **Brehm MA**, Machha VR, Moon-Tasson L, Benson LM, Nelton KJ, Leger RR, Obser T, Martinez-Vargas M, Steven T. Whitten ST, Chen D, Pruthi RK, Bergen III HR, Cruz MA, Schneppenheim R, Auton M, “Evidence for the Misfolding of the A1 Domain within Multimeric von Willebrand Factor in Type 2 von Willebrand Disease”, **J Mol Biol.** 2020 Jan 17;432(2):305-323. (IF: 4.89)
- 5) Löff A, Walker PU, Sedlak SM, Obser T, **Brehm MA**, Benoit M, Lipfert J, “Multiplexed protein force spectroscopy reveals equilibrium protein folding dynamics and the low-force response of von Willebrand factor”, **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2019 Sep 17;116(38):18798-18807. (IF: 9.58)
- 6) König G, Obser T, Marggraf O, Schneppenheim S, Budde U, Schneppenheim R, **Brehm MA**. „Alteration in GPIIb/IIIa binding of VWD-associated von Willebrand factor variants with C-terminal missense mutations”, **Thromb. Haemost.** 2019, Jul;119(7):1102-1111. (IF: 4.95)
- 7) Jagau H, Behrens IK, Elspaß V, Lahme K, Lorz G, Köster RW, Schneppenheim R, Obser T, **Brehm MA**, König G, Rohde M, Kohler TP, Hammerschmidt S, Frank R, Tegge W, Fulde M, Steinert M, Bergmann S, “Von Willebrand Factor mediates pneumococcal aggregation and adhesion in blood flow via surface-displayed enolase”, **Frontiers Microbiology.** 2019, Mar 26;10:511. (IF: 4.02)
- 8) Löff A, König G, Schneppenheim S, Schneppenheim R, Benoit M, Budde U, Müller JP, **Brehm MA**, “Advancing multimer analysis of von Willebrand factor by single-molecule AFM imaging” **PLoS One,** 2019 Jan 15;14(1):e0210963. (IF: 2.77)

- 9) **Brehm MA**, Klemm U, Rehbach C, Erdmann N, Kolšek K, Lin H, Aponte-Santamaría C, Gräter F, Rauch BH, Riley AM, Mayr GW, Potter BVL, Windhorst S, „Inositol hexakisphosphate increases the size of platelet aggregates“, **Biochem Pharmacol.** **2019** Mar;161:14-25. (IF: 5.00)
- 10) Schneppenheim R, Hellermann N, **Brehm MA**, Klemm U, Obser T, Huck V, Schneider SW, Denis CV, Tischer A, Auton M, März W, Xu ER, Wilmanns M, Zotz RB, “The von Willebrand factor Tyr2561 allele is a gain-of-function variant and a risk factor for early myocardial infarction” **Blood.** **2019** Jan 24;133(4):356-365. (IF: 13.16)
- 11) Hassenpflug WA, Obser T, Bode J, Oyen F, Budde U, Schneppenheim S, Schneppenheim R, **Brehm MA**, “Genetic and functional characterization of ADAMTS13 variants in a patient cohort with Upshaw-Schulman syndrome investigated in Germany” **Thromb Haemost.** **2018** Apr;118(4):709-722. (IF: 4.95)
- 12) Tischer A, Machha VR, Frontroth JP, **Brehm MA**, Obser T, Schneppenheim R, Mayne L, Englander W, Auton M, “Enhanced Local Disorder in a Clinically Elusive von Willebrand Factor Provokes High-Affinity Platelet Clumping”, **J Mol Biol** **2017.** Jul 7;429(14):2161-2177 (IF: 4.89)
- 13) Posch S, Aponte-Santamaría C, Schwarzl R, Karner A, Radtke M, Gräter F, Obser T, König G, **Brehm MA**, Gruber HJ, Netz RR, Baldauf C, Schneppenheim R, Tampé R, Hinterdorfer P., „Mutual A domain interactions in the force sensing protein von Willebrand factor“, **J Struct Biol.** **2017** Jan;197(1):57-64. (IF: 3.23)
- 14) Posch S, Aponte-Santamaría C, Schwarzl R, Karner A, Radtke M, Gräter F, Obser T, König G, **Brehm MA**, Gruber HJ, Netz RR, Baldauf C, Schneppenheim R, Tampé R, Hinterdorfer P, „Single molecule force spectroscopy data and BD- and MD simulations on the blood protein von Willebrand factor“ **DIB.** **2016**, Volume 8, September 2016, 1080–1087. Open Access
- 15) Obser T, Ledford-Kraemer M, Oyen F, **Brehm MA**, Denis CV, Marschalek R, Montgomery RR, Sadler JE, Schneppenheim S, Budde U, Schneppenheim R, "Identification and characterization of the elusive mutation causing the historical von Willebrand Disease type IIC Miami", **J Thromb Haemost.** **2016** Sep;14(9):1725-35. (IF: 5.72)
- 16) Lippok S, Kolšek K, Löf A, Eggert D, Vanderlinden W, Müller JP, König G, Obser T, Röhrs K, Schneppenheim S, Budde U, Baldauf C, Aponte-Santamaría C, Gräter F, Schneppenheim R, Rädler JO, **Brehm MA**, „Von Willebrand Factor is dimerized by Protein Disulfide Isomerase, **Blood.** **2016** Mar 3;127(9):1183-91. (IF: 11.84)
- 17) Aponte-Santamaría C, Huck V, Posch S, Bronowska AK, Grässle A, **Brehm MA**, Obser T, Schneppenheim R, Hinterdorfer P, Schneider SW, Baldauf C, Gräter F, “Force-sensitive

- autoinhibition of the von Willebrand factor mediated by inter-domain interactions”, **Biophys J.** **2015** May 5;108(9):2312-21. (IF: 3.97)
- 18) Kraus E, Obser T, Kraus K, Oyen F, Klemm U, Schneppenheim R, **Brehm MA**, “Platelet-free shear flow assay facilitates analysis of shear-dependent functions of VWF and ADAMTS13”, **Thromb Res.** **2014** Jul 3;112(1):96-108. (IF:2.45)
- 19) Kublun I, Ehm P, **Brehm MA**, Nalaskowski MM, “Efficacious inhibition of Importin α/β -mediated nuclear import of human inositol phosphate multikinase”, **Biochimie.** **2014** Jul;102:117-23. (IF: 2.96)
- 20) **Brehm MA**, Huck V, Aponte-Santamaría C, Obser T, Grässle S, Oyen F, Budde U, Schneppenheim S, Baldauf C, Gräter F, Schneider SW, Schneppenheim R, “VWD type 2A phenotypes IIC, IID and IIE: A day in the life of shear stressed mutant VWF”, **Thromb Haemost.** **2014** Jul 3;112(1):96-108. (IF: 4.98)
- 21) **Brehm MA**, Williams J, Wundenberg T, Mayr GW, Shears SB, “A non-catalytic role for inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate 2-kinase in the synthesis of ribosomal RNA”, **J Cell Sci.** **2013** Jan 15;126(Pt 2):437-44. (IF: 5.43)
- 22) Windhorst S, Lin H, Blechner C, Fanick W, Brandt L, **Brehm MA**, Mayr GW, “How tumor cells employ extracellular phytate and MINPP1 to promote cell growth.”, **Biochem J.** **2013** Feb 15;450(1):115-25. (IF: 4.40)
- 23) Nalaskowski MM, Metzner A, **Brehm MA**, Sabiadh S, Brauer H, Grabinski N, Mayr GW, Jücker M, “The inositol 5-phosphatase SHIP1 is a nucleo-cytoplasmic shuttling protein and enzymatically active in cell nuclei”, **Cell Signal.** **2012** 24:621-628. (IF: 4.32)
- 24) Meyer R, Nalaskowski MM, Ehm P, Schröder C, Naj X, **Brehm MA**, Mayr GW, “Nucleocytoplasmic shuttling of human inositol phosphate multikinase is influenced by CK2 phosphorylation”, **Biol Chem.** **2012** Mar; 393(3):149-60. (IF: 3.27)
- 25) Nalaskowski MM, Fliegert R, Ernst O, **Brehm MA**, Fanick W, Windhorst S, Lin H, Giehler S, Hein J, Lin Y-N, Mayr GW, "Human inositol-1,4,5-trisphosphate 3-kinase isoform B (IP3KB) is a nucleocytoplasmic shuttling protein specifically enriched at cortical actin filaments and at invaginations of the nuclear envelope", **J Biol Chem.** **2011** Vol 286, No. 6: 4500-4510. (IF: 4.57)
- 26) **Brehm MA**, Schenk TMH, Zhou X, Fanick W, Lin H, Windhorst S, Nalaskowski MM, Kobras M, Shears SB, Mayr GW, “Intracellular localization of human Ins(1,3,4,5,6)P5 2-kinase”, **Biochem J.** **2007** 408: 335-345. (IF: 4.40)
- 27) Redecke L, **Brehm MA**, Bredehorst R, “Cloning and characterization of dihydrofolate reductase from a facultative alkaliphilic and halotolerant bacillus strain”, **Extremophiles.** **2007** 11(1):75-83. (IF: 2.31)

- 28) **Brehm MA**, Schreiber I, Bertsch U, Wegner A, Mayr GW, "Identification of the actin-binding domain of inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase isoform B (IP3K-B)", **Biochem J.** **2004** 382: 353-62. (IF: 4.40)
- 29) Brieler F, **Brehm MA**, Chen L, Klar PJ, Heimbrod W, Fröba M, "MCM-41 silica monoliths and diluted magnetic semiconductors: a promising union for fabricating nanosized quantum wires. Zeolites and Mesoporous Materials at the Dawn of the 21st Century", *Stud.Surf.Sci.Catal.*, v.135, Eds. Anne Galarneau, Francesco Di Renzo, François Fajula, Jacques Védrine, Amsterdam e.a., Elsevier, CD, 21-O-03, **2001**

B) ÜBERSICHTSARTIKEL

- 1) Schneppenheim R, **Brehm MA**. "Alles fließt? Besonderheiten unseres Blutes", *Biologie in unserer Zeit.* 2019. Vol 49, 4;261-269.
- 2) **Brehm MA**, Windhorst S, "New options of cancer treatment employing InsP_6 ", **Biochem. Pharmacol.** **2019.** Feb 21;163:206-214. (IF: 5.00)
- 3) Löf A, Müller JP, **Brehm MA**, "A biophysical view on Models of Willebrand Factor Activation", **J Cell Physiol.** **2018** Feb;233(2):799-810. (IF: 4.15)
- 4) Löf A, Müller JP, Benoit M, **Brehm MA**, "Biophysical Approaches promote Advances in the Understanding of von Willebrand Factor Processing and Function" **Adv Biol Regul.** **2017** Jan;63:81-91. (IF: 0.87)
- 5) **Brehm MA**, "Von Willebrand Factor Processing", **Hämostaseologie.** **2017** Jan 31;37(1):59-72. (IF:1.55)