

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522771
Fax: +49 9131 8522774
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig
Tel.: +49 9131 8522220
Fax: +49 9131 8522774
Ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Rhythmogenese im Sinusknoten
- HCN-Kanäle in Nozizeptoren und anderen Neuronen
- Immunologische Mechanismen bei entzündlicher Leber- und Nierenschädigung
- Pharmakologische Bildgebung / Bildanalyse

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie und der Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als geschäftsführender Direktor des Instituts wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie (Prof. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. M. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 31 Mitarbeiter. Die Forschungen werden durch 8 promovierte Wissenschaftler, 7 Doktoranden und 6 technische Assistenten durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle (HCN-Schrittmacherkanäle, Calciumkanäle, Ryanodinrezeptoren) in Herz, Gehirn und Spinalganglien, immunologische Mechanismen bei Leberschädigung sowie pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren. Zur Bearbeitung dieser Themen werden molekularbiologische, mausgenetische, immunologische und elektrophysiologische Verfahren sowie Ganztier-Untersuchungen eingesetzt. Forschungsförderung besteht durch mehrere Projekte der DFG sowie durch die EU und das BMBF. Nach der Berufung von Prof. Gisa Tiegs auf eine

W3-Professur für experimentelle Immunologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Jahr 2008 läuft der Schwerpunkt „Immunologische Mechanismen bei Leberentzündung“ aus.

Forschung

Rhythmogenese im Sinusknoten

Projektleiter: J. Stieber, S. Herrmann, A. Ludwig
Untersucht wird die Rolle verschiedener Ionenkanäle bei der Erregungsbildung im Sinusknoten. Ein Schwerpunkt ist die Analyse von HCN-Schrittmacherkanälen. Diese Kanäle unterliegen dem If-Strom und werden als zentral für die Erregungsbildung im Sinusknoten angesehen. Nachdem sich die globale Deletion des HCN4-Kanals als embryonal letal herausgestellt hat, konnten wir jetzt diese Isoform selektiv nur im Herzen ausschalten. Die starke Reduktion von If resultiert in einer gestörten Bildung von Aktionspotentialen und Sinuspausen (s. Abb). Im Gegensatz zu früheren Annahmen konnten wir zeigen, dass HCN4 in erwachsenen Tieren nicht für die sympathische Regulation der Herzfrequenz erforderlich ist.

Aktuelle Arbeiten zielen auf die vollständige Ausschaltung von If im Sinusknoten, wozu Doppel (HCN2/4) und Triple (HCN1/2/4)-knockout-Mäuse generiert werden.

Weiterhin wurde durch „knock-in“ einer Cre-Rekombinase in den HCN4-Locus die Mauslinie HCN4-KIT generiert. Mit dieser Linie sind wir in der Lage, beliebige Gene selektiv und zeitlich kontrolliert nur im Sinus- und AV-Knoten auszuschalten (s. Abb). Diese Mauslinie wird verwendet, um den genauen Mechanismus der Erregungsbildung im Sinusknoten zu analysieren. Im Zentrum stehen dabei die Funktion spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und Ryanodin-Rezeptoren.

Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Entstehung von Arrhythmien bei Herzhypertrophie. Schon länger wird vermutet, dass dabei die verstärkte Aktivität und Hochregulation ventrikulärer HCN-Kanäle eine wichtige Rolle spielt. Wir untersuchen diese Hypothese durch die Induktion von Herzhypertrophie bei HCN-Kanal defizienten Tieren.

HCN-Kanäle in Nozizeptoren und anderen Neuronen

Projektleiter: S. Herrmann, A. Ludwig
Bei der Generierung und Weiterleitung von Schmerzreizen in Nozizeptoren sind eine Reihe von Ionenkanälen beteiligt. Es gibt Hinwei-

se, dass HCN-Kanäle bei neuropathisch und entzündlich bedingtem Schmerz eine wichtige Rolle spielen könnten. In früheren Untersuchungen konnten wir eine starke Expression von HCN1 und HCN2 in Spinalganglien nachweisen. Wir untersuchen nun die genaue Rolle dieser Isoformen durch die Herstellung nozizeptor-spezifischer HCN1- und HCN2-Deletionsmutanten.

In einem weiteren Projekt haben wir eine gehirn-spezifische Deletion des HCN4-Kanals hergestellt. In thalamocorticalen Neuronen der Mutante ist Ih um rund die Hälfte reduziert. Entgegen den Erwartungen weisen die Tiere aber keine Absenzen im EEG auf, sondern besitzen sogar eine Resistenz gegenüber der Auslösung epileptischer Anfälle durch bestimmte Pharmaka. Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass HCN4 in die Kontrolle der Motorik bei anspruchsvollen motorischen Aufgaben involviert ist.

Immunologische Mechanismen bei entzündlicher Leber- und Nierenschädigung

Projektleiter: G. Tiegs, G. Sass

Die Arbeitsgruppe untersucht Fragestellungen zu immunologischen Mechanismen und molekularer Signalverarbeitung bei entzündlichen Leber- und Nierenerkrankungen. Ausgehend von TNF α - und TNF α -Rezeptorsignalen, die Apoptose einerseits, aber auch Zellproliferation, Leberregeneration sowie Expression von „Survival Faktoren“ auslösen können, beschäftigte sich die Arbeitsgruppe mit der Identifizierung zytoprotektiver Proteine in der Leber. Diese meist anti-apoptotisch wirksamen Proteine, zu denen auch die Hämoxxygenase-1 gehört, sind einerseits von Bedeutung für die Organprotektion, können aber andererseits das Tumorstadium fördern. In diesem Zusammenhang wurde die RNAi-Technologie für den Gene-knockdown *in vitro* und *in vivo* etabliert, mit deren Hilfe pro- und anti-apoptotische Proteine herabreguliert werden können.

Ein weiterer Schwerpunkt gilt der Erforschung der Mechanismen der Differenzierung adaptiver tolerogener T-Zellen (Tregs oder NKT-Zellen), die Immuntoleranz in der Leber auslösen können.

Schließlich beschäftigt sich die Gruppe mit der Erforschung von Interaktion des Immunsystems mit dem Nervensystem bei experimenteller Hepatitis und Nephritis. Aus der Kenntnis der immunologischen Mechanismen und deren wechselseitiger Beeinflussung durch

Neuropeptide und Neurotransmitter erarbeitet die Gruppe neue Ansätze zur Immuntherapie.

Pharmakologische Bildgebung / Bildanalyse

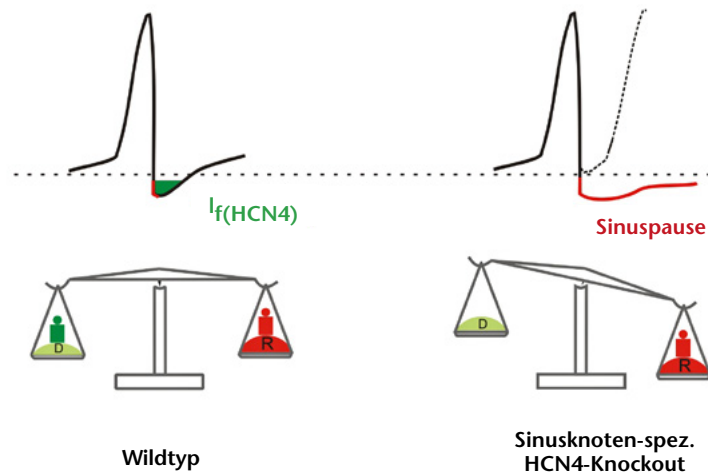
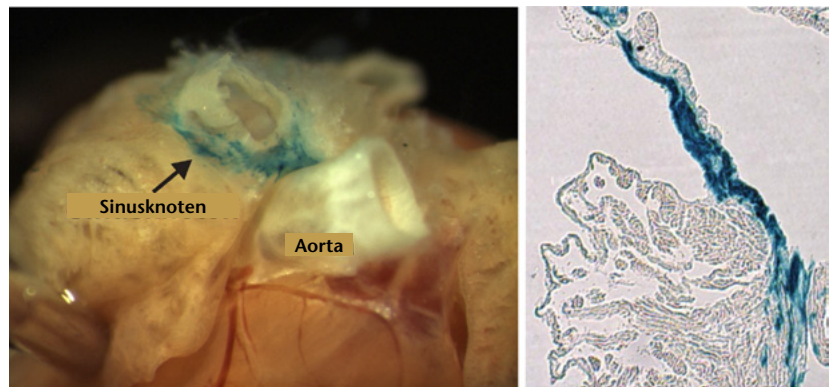
Projektleiter: A. Hess

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich primär mit der Erforschung plastischer nozizeptiver Prozesse am zentralen Nervensystem von Nagern mittels nicht-invasiver Magnetresonanztomographie. Näheres dazu ist bei der Doerenkamp-Professur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz dargestellt. Daneben werden in verschiedenen methodischen als auch medizinischen Kooperationen (IZKF, Forschergruppe 661 Präklinische Bildgebung, Klinische Forschergruppe 130 Postoperativer Schmerz) Fragestellungen zur Gefäßbildung und Analyse, Kardiologie, Fettstoffwechsel und *in vivo* Verfolgung markierter Zellen bearbeitet. Dabei erweist sich die Kombination aus nicht-invasiver MR Bildgebung mit spezifischer Darstellung von Weichteilkontrasten in Kombination mit geeigneter Bildanalyse als äußerst zielführend und gleichzeitig tierschonend.

Lehre

Das Fach „Pharmakologie und Toxikologie“ wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie unterrichtet. Die Ausbildung der Humanmediziner erfolgt durch eine Hauptvorlesung sowie durch Unterricht in Kleingruppen, in dem anhand von Fallbeispielen die Grundlagen der Pharmakotherapie vermittelt werden. Die Studierenden der Molekularmedizin werden durch eine Vorlesung und ein Seminar unterrichtet, zudem werden F-Praktika angeboten.

Weiterhin leistet der Lehrstuhl die Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apotheker. Dazu gehören die Vorlesungen „Pharmakologie“ bzw. „Pathophysiologie für Pharmazeuten“ sowie Seminare und Laborpraktika. Ausserdem können die Studenten einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.



Zeitlich kontrollierte Gendeletion im Sinusknoten.

Oben: Nach Verabreichung einer induzierenden Substanz an HCN4-KiT Mäuse erfolgt die Deletion des Zielgens nur im Sinusknoten. Gendeletierten Zellen sind an der Blaufärbung erkennbar (li Aufsicht, re Schnittbild). Mitte: Die selektive Ausschaltung von HCN4 im Sinusknoten führt zu einer Störung der Bildung von Aktionspotentialen. Unten: Schema des zugrundeliegenden Mechanismus. HCN4-Knockout-Tiere können hyperpolarisierende Ströme nicht mehr richtig ausbalancieren.

Ausgewählte Publikationen

Erhardt A, Biburger M, Papadopoulos T, Tiegs G (2007) IL-10, regulatory T cells, and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice. *Hepatology*, 45: 475-85

Herrmann S, Stieber J, Stöckl G, Hofmann F, Ludwig A (2007) HCN4 provides a ‚depolarization reserve‘ and is not required for heart rate acceleration in mice. *EMBO J*, 26: 4423-32

David R, Brenner C, Stieber J, Schwarz F, Brunner S, Vollmer M, Mentle E, Müller-Höcker J, Kitajima S, Lickert H, Rupp R, Franz WM (2008) MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation through Dkk-1-mediated blockade of Wnt-signalling. *Nat Cell Biol*, 10: 338-45

Hoesl E, Stieber J, Herrmann S, Feil S, Tybl E, Hofmann F, Feil R, Ludwig A (2008) Tamoxifen-inducible gene deletion in the cardiac conduction system. *J Mol Cell Cardiol*, 45: 62-9

Knabl J, Witschi R, Hösl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, Fritschy JM, Rudolph U, Möhler H, Zeilhofer HU (2008) Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature*, 451: 330-4

Ludwig A, Herrmann S, Hoesl E, Stieber J (2008) Mouse models for studying pacemaker channel function and sinus node arrhythmia. *Prog Biophys Mol Biol*, 98: 179-85

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Kenneth Chien, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. L. Cervetto, Dipartimento di Scienze Fisiologiche, Università di Pisa, Italien

Dr. Ming Lei, Cardiovascular Research Group, University of Manchester, U. K.

G. Fishman, MD, Division of Cardiology, NYU Department of Medicine, New York, USA

Prof. Jeffrey Holt, Department of Neuroscience, University of Virginia, Charlottesville, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

01.08.2008: DFG Forschergruppe 923 - Molecular Dissection of Cardiovascular Functions, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker 4,7 Tesla Kleintier-MRT

Zeiss Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5