

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.med.fau.de

Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig
Tel.: +49 9131 8522220
Fax: +49 9131 8522774
Andreas.Ludwig@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Signaltransduktion der kardialen Rhythmogenese und Herzhypertrophie
- HCN-Kanäle im Nervensystem
- Regulation der Nierenfunktion
- Pharmakologische fMRT-Bildgebung

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 23
• Wissenschaftler: 9
• Promovierende: 5

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Institutsdirektor im zweijährigen Wechsel mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Forschung

Am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie werden physiologische und pathophysiologische Mechanismen im Herz-Kreislauf-System sowie im zentralen und peripheren Nervensystem des Säugerorganismus untersucht. Schwerpunkte stellen die molekularen Grundlagen der Generierung und Modulation des Herzrhythmus und die Signaltransduktion bei Herzhypertrophie dar. Zudem wurden Mechanismen des akuten Nierenversagens und andere Aspekte der Nierenfunktion analysiert. Ein weiteres Arbeitsgebiet umfasst die Rolle von HCN-Kanälen im Nervensystem, insbesondere bei der Schmerzverarbeitung und bei Epilepsie. Schließlich wird die Gehirnfunktion unter verschiedenen Bedingungen (Pharmaka, Verhaltenstests, Erkrankungen) durch nicht-invasive Bildgebung mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht.

Signaltransduktion der kardialen Rhythmogenese und Herzhypertrophie

PI: PD Dr. J. Stieber, Dr. S. Jamra, Prof. Dr. A. Ludwig
Es wurde Mäuse charakterisiert, die HCN4-Kanäle mit einer mutierten, nicht mehr cAMP-bindenden Cyklonukleotid-Bindungstasche exprimieren. Die Tiere zeigten einen Verlust der circadianen Herzfrequenzmodulation sowie eine erhöhte Arrhythmiegeneigung. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass basales cAMP durch direkte Bindung an

HCN4 den Herzrhythmus stabilisiert. Die Rolle der Proteinkinase A (PKA) für die Herzfunktion wurde durch eine herzspezifische und induzierbare Mutante einer PKA-Isoform untersucht. In den Tieren zeigte sich eine eingeschränkte Herzfunktion sowie eine verlangsamte Sarkomerrelaxation und Calcium-Elimination. Eine Ursache ist vermutlich die reduzierte Phosphorylierung von verschiedenen kontraktilen Proteinen und Phospholamban. In Modellen für Herzhypertrophie und -insuffizienz wurde festgestellt, dass die Funktion dieser PKA-Isoform entscheidend für die Vermittlung von bei Herzhypertrophie nachteiligen adrenergen Signaltransduktionsmechanismen ist. Ein wichtiges Zielprotein könnte dabei auch der L-Typ Calciumkanal darstellen. Deshalb wurde entsprechende Messungen des Calciumstroms in ventrikulären Kardiomyozyten vorgenommen.

HCN-Kanäle im Nervensystem

PI: PD Dr. J. Stieber, Prof. Dr. A. Ludwig

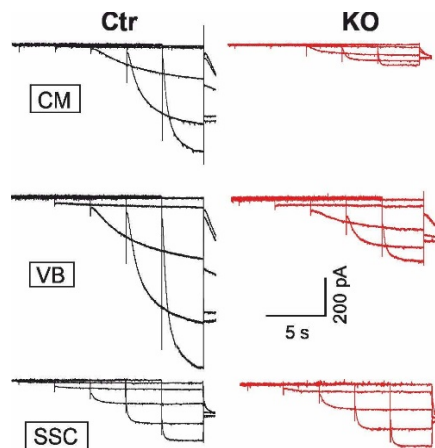


Abb. 1: *I_h*-Strom in verschiedenen Regionen in gehirnspezifischen HCN4-Knockout Mäusen. Der Strom ist im centromedialen (CM) und ventrobasalen (VB) Thalamus-Kern von Knockout-Tieren im Vergleich zu Kontrollen erheblich reduziert. Im somatosensorischen Cortex (SSC) ist *I_h* dagegen unverändert erhalten (Zobeiri et al., 2019).

Wir konnten zeigen, dass HCN-Kanäle bei der Schmerzverarbeitung in nozizeptiven Spinalganglienzellen eine wichtige Rolle spielen. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass eine PKA-vermittelte Aktivierung von HCN2-Kanälen verantwortlich für die cAMP-abhängige Sensitivierung von Nozizeptoren ist. Um diesen Mechanismus direkt zu untersuchen, wurden verschiedene Phosphorylierungs-defiziente HCN2 Kanäle hergestellt und elektrophysiologisch charakterisiert. Bei einer bestimmten ausgeschalteten Phosphorylierungsstelle war tatsächlich ein vermindertes Effekt von cAMP festzustellen. Eine Reihe von Ergebnissen zum Zusammenhang von HCN-Kanälen und Epilepsie wurden publiziert. In einer Kooperation mit Prof. M. Biel (LMU München) wurde festgestellt, dass

eine Deletion von HCN2 im Nucleus ventrobasis des Thalamus zu generalisierter Absence-Epilepsie führt. Zusammen mit Prof. Dr. T. Budde (Westfälische Wilhelms- Universität Münster) wurde erstmals die Funktion von HCN4 im Gehirn definiert. Das Fehlen von HCN4 im Thalamus führte dabei nicht zum Auftreten von Absencen. Wir konnten den genauen Beitrag von HCN4 zum *I_h*-Strom in verschiedenen Gehirnregionen bestimmen und nachweisen, dass diese Isoform essentiell für die Generierung von rhythmischer intrathalamischer Aktivität ist. In einer Zusammenarbeit mit Prof. C. Reid (University of Melbourne) wurde gezeigt, dass HCN4 ein relevantes neues Zielprotein für antikonvulsive Medikamente darstellt.

Regulation der Nierenfunktion

PI: Prof. Dr. K. Höcherl

Die Expression von Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) wurde in verschiedenen Zelltypen der Niere beschrieben, allerdings ist die Bedeutung dieser Rezeptoren für die Nierenfunktion bisher unklar. Wir konnten nun zeigen, dass PAR2-Rezeptoren die Sekretion von Renin im Zusammenhang mit einer Entzündung kontrollieren, nicht aber an den typischen physiologischen Regulationen der Reninsekretion und -expression beteiligt sind. Zudem wurden Pathomechanismen der tubulären Dysfunktion beim akuten Nierenversagen untersucht. In einem Endotoxämie-Mausmodell analysierten wir den Mg²⁺-Metabolismus. Die Ergebnisse zeigten, dass die beobachtete Hypermagnesiämie durch die LPS-induzierte Verminderung der Nierenfunktion zu erklären ist. Zudem wurden in einem renalen Ischämie/ Reperfusion-Modell die Änderungen der Expression diverser renaler Ca²⁺-, Mg²⁺- und Phosphat-Transporter im Zusammenhang mit einer Erhöhung des Fibroblastenwachstumsfaktors FGF23 charakterisiert.

Pharmakologische fMRT-Bildgebung

PI: Prof. Dr. A. Hess

Die Arbeitsgruppe Pharmakologische Bildgebung widmet sich der Erforschung dynamisch-plastischer Prozesse im Zentralnervensystem von Versuchstieren (Nagern) und Menschen. Die Funktion des Gehirns wird von uns schwerpunktmäßig mittels nicht-invasiver, funktioneller Magnetresonanztomographen (fMRI) untersucht. Wie wir bereits mehrfach zeigen konnten, ist diese Methode eine ideale Technik, um Erkenntnisse vom Versuchstier unmittelbar auf den Menschen bzw. Patienten zu übertragen. Hauptsächlich werden von uns zwei neurobiologische Gebiete untersucht. In Kooperation mit den Arbeitsgruppen von Prof. M. Pischetsrieder (Lebensmittelchemie, FAU) und Prof. C. Müller (Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik) wurde auf dem Gebiet „Neurotrition“, also der Interaktion zwischen Nahrung und Gehirnfunktion gearbeitet. Wir konnten zeigen, dass das Anbieten von „snack-food“ (Kartoffelchips) bei Ratten und Mäusen die Nahrungsaufnahme deutlich steigert. In einer Zusammenarbeit mit der Kinderpsychiatrie werden

funktionelle Gehirnaufnahmen an Patientinnen mit Anorexie bei Nahrungsaufnahme registriert und analysiert, diese Ergebnisse werden derzeit publiziert. Auf dem Gebiet der Schmerzforschung wurde mit der Medizinischen Klinik 3 die Phase III Studie PreCePra (Prädiktion des Behandlungserfolgs des TNF-alpha Antagonisten Certolizumab bei Rheumatoider Arthritis) abgeschlossen. In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 1 konnten mittels neu entwickelter Analyseverfahren basierend auf „machine-learning“ Algorithmen und multimodalem MRI sehr gut und spezifisch verschiedene Patienten von Probanden getrennt werden. Diese Unterscheidung gelang am besten mit Hilfe funktioneller Marker in der Gehirnbildgebung. Eine Morbus Crohn spezifische Fatigue-Syndrom Gehirnsignatur dagegen zeigte sich vor allem in anatomischen Merkmalen. Alle klinischen Magnetresonanztomographen-Projekte wurden in enger Kooperation mit der Neuroradiologie durchgeführt. Weitere Projekte im Bereich der Schmerzforschung wurde über verschiedene externe Kooperationen durchgeführt. Dabei handelt es sich um die Untersuchung der zerebralen Schmerzverarbeitung in Arthritismodellen (Prof. H.-G. Schaible, Universitätsklinikum Jena), bei der Knochenheilung (Prof. S. Grässel, Universität Regensburg) und beim Inzisionsschmerz (Prof. E. Pogatzki-Zahn und Prof. C. Faber, Universität Münster). Mit Prof. M. Schmidt, Universität Wien wurden Proteom-basierte Analysen durchgeführt. Auf dem Gebiet der funktionellen MRT wurde in Kooperation mit Prof. J. Grandjean (Radboud University, Nijmegen) in einer weltweiten multizentrischen Studie Grundlagen zu den sog. „resting-state“ Netzwerken bei der Maus publiziert.

Relevante Gehirnareale wie Hirnstamm (BS), Thalamus (thal), frontale Assoziationskortex (cxfrA), etc. sind markiert. (Kreitz et al., 2020).

Prof. J. Grandjean, Radboud University, Nijmegen: The Netherland

Lehre

Zusätzlich zur Lehre in den Studiengängen Medizin und Molekulare Medizin leistet der Lehrstuhl die gesamte Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ und Pathophysiologie gemäß der Approbationsordnung für Apothekerinnen und Apotheker. Dies umfasst entsprechende Vorlesungen, Seminare und Laborpraktika. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Zobeiri M, Chaudhary R, Blaich A, Rottmann M, Herrmann S, Meuth P, Bista P, Kanyshkova T, Lüttjohann A, Narayanan V, Hundehege P, Meuth SG, Romanelli MN, Urbano FJ, Pape HC, Budde T, Ludwig A. The Hyperpolarization-Activated HCN4 Channel is Important for Proper Maintenance of Oscillatory Activity in the Thalamocortical System. *Cereb Cortex*. 2019, 29:2291-2304.

Kharouf Q, Phillips AM, Bleakley LE, Morrisroe E, Oyrer J, Jia L, Ludwig A, Jin L, Nicolazzo JA, Cerbai E, Romanelli MN, Petrou S, Reid CA. The hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated 4 channel as a potential anti-seizure drug target. *Br J Pharmacol*. 2020, 177:3712-3729.

Meurer M, Höcherl K. Endotoxaemia differentially regulates the expression of renal Ca²⁺ transport proteins in mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019, 225(1):e13175.

Kreitz S, Zambon A, Ronovsky M, Budinsky L, Helbich TH, Sideromenos S, Ivan C, Konecny L, Wank I, Berger A, Pollak A, Hess A, Pollak DD. Maternal immune activation during pregnancy impacts on brain structure and function in the adult offspring. *Brain Behav Immun*. 2020, 83:56-67.

Grandjean J, Canella C, Anckaerts C, Ayrancı G, Bougacha S, Bienert T, Buehlmann D, Coletta L, Gallino D, Gass N, Garin CM, Nadkarni NA, Hübner NS, Karatas M, Komaki Y, Kreitz S, Mandino F, Mechling AE, Sato C, Sauer K, Shah D, Strobel S, Takata N, Wank I, Wu T, Yahata N, Yeow LY, Yee Y, Aoki I, Chakravarty MM, Chang WT, Dhenain M, von Elverfeldt D, Harsan LA, Hess A, Jiang T, Keliris GA, Lerch JP, Meyer-Lindenberg A, Okano H, Rudin M, Sartorius A, Van der Linden A, Verhoye M, Weber-Fahr W, Wenderoth N, Zerbi V, Gozzi A. Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. *Neuroimage*. 2020, 205:116278.

Hess A, Kress S, Rakete S, Muench G, Kornhuber J, Pischetsrieder M, Müller CP. Influence of the fat/carbohydrate component of snack food on energy intake pattern and reinforcing properties in rodents. *Behav Brain Res*. 2019, 364:328.

Internationale Zusammenarbeit

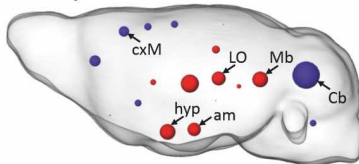
Prof. C. Reid, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Melbourne: Australia

Prof. A. Landstrom, Duke University, Durham: USA

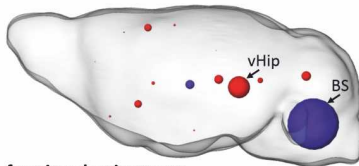
Prof. A. Tinker, Queen Mary University, London: UK

Prof. M. Schmidt, Pharmacology and Toxicology, University of Vienna: Austria

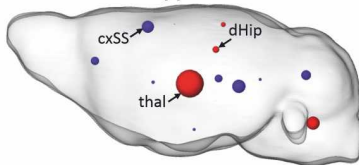
anatomy



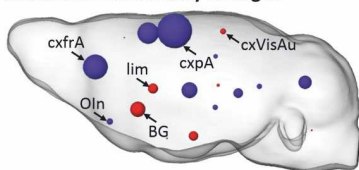
undirected diffusion



fractional anisotropy



functional connectivity strength



- functional decrease due to treatment
- functional increase due to treatment

Abb. 2: Schematische Darstellung funktioneller Bereiche im Gehirn, die sich bei Nachkommen von Mäusen mit maternal aktiviertem Immunsystem anders verhalten als bei Kontrollmäusen. Dargestellt sind signifikant geänderte Bereiche, wobei rot Zunahmen und blau Abnahmen der relativen Änderungen der MRT Modalität zeigen.