

# Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

## Lehrstuhl für Innere Medizin IV

### Adresse

Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8539002  
Fax: +49 9131 8539209  
www.medizin4.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Mario Schiffer

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Mario Schiffer  
Phone: +49 9131 8539002  
Fax: +49 9131 8539209  
med4@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Mechanismen seltener Nierenerkrankungen
- Identifizierung und Beeinflussung genetisch bedingter Nierenerkrankungen
- Rolle der Hypoxie-induzierten Genexpression bei Nierenerkrankungen
- Arterielle Hypertonie und ihre Folgeschäden
- Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

### Struktur der Klinik

Professuren: 5  
Beschäftigte: 244  
• Ärzte: 34  
• Wissenschaftler: 18  
(davon drittmittelfinanziert: 16)  
• Promovierende: 21

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Diagnostik und Therapie aller akuten und chronischen Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation, inklusive Nierenlebendspende
- Sepsis und Multiorganversagen
- Extrakorporale Blutreinigungsverfahren
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie

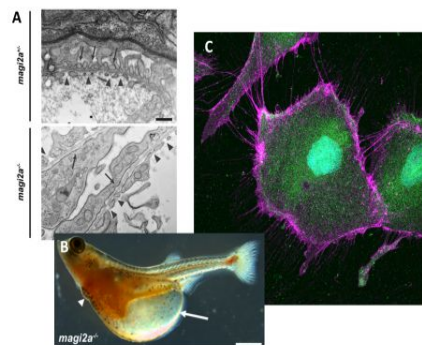
### Forschung

Die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Klinik 4 sind translational ausgerichtet und umfassen dementsprechend experimentelle sowie patientennahe Forschung. Die Schwerpunkte zielen auf ein besseres Verständnis der Grundlagen und des Verlaufs akuter und chronischer Nierenerkrankungen sowie der Entstehung und Komplikationen von Bluthochdruck ab.

### Molekulare Mechanismen seltener Nierenerkrankungen

PI: Prof. Dr. J. Müller-Deile, Prof. Dr. M. Schiffer, Dr. Jobst-Schwan  
Anfang 2019 wurde das Zentrum für Seltene Nierenerkrankungen gegründet, in welchem derzeit pro Quartal etwa 75 Patienten mit seltenen Nierenerkrankungen behandelt werden. Um die Erforschung dieser seltenen Nierenerkrankungen zu fördern, wurde ein Research Center on Rare Kidney Diseases (RECORD), mit einem „Clinician

Scientist“ Programm, etabliert, gefördert von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung ([www.record.fau.de](http://www.record.fau.de)). Die Arbeitsgruppen des Schwerpunktes erforschen mit Zellkulturmodellen, transgenen Zebrafischmodellen, podozyten-spezifischen Knockoutmodellen, innovativen Techniken, interdisziplinären Kollaborationen und Einbezug von Patientenmaterial seltene glomeruläre Erkrankungen, um deren multidimensionalen Aspekt in einem patienten-zentrierten Ansatz zu verstehen. Zell-Zell-Kommunikation über miRs, Exosomen, Autophagie und zirkulierende Faktoren werden betrachtet, um mehr über die Pathomechanismen von seltenen Nierenerkrankungen herauszufinden. Die Ergebnisse sollen helfen, neue Therapieansätze für seltene Nierenerkrankungen zu finden. In anderen Fällen kann die molekulare Aufklärung seltener Erkrankungen auch helfen, unnötige und nicht erfolgversprechende Therapien zu vermeiden, wie etwa die Therapie mit Glukokortikoiden bei seltenen Formen des nephrotischen Syndroms.



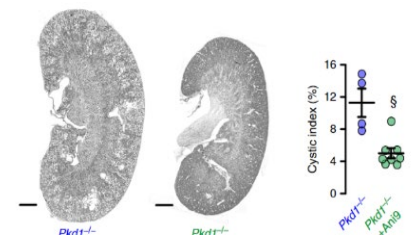
*Magi2a knock-out Zebrafische entwickeln eine primäre Podozytopathie mit Fussfortsatz-effacement (A), und entwickeln ein generalisiertes Ödem (B). (C) MAGI2 (grün) und  $\beta$ -catenin (magenta) interagieren miteinander und colokalisieren in der podozytären Zellmembran*

### Identifizierung und Beeinflussung genetisch bedingter Nierenerkrankungen

PI: Prof. Dr. M. Schiffer, Prof. Dr. M. Wiesener, PD Dr. B. Buchholz  
Die großen Fortschritte in der Technik der Sequenzierung erlauben es zunehmend, bei Nierenerkrankungen, die familiär gehäuft auftreten, aus der Kombination minutiös ermittelter Stammbäume und aktuellen Sequenzierungsstrategien genetische Ursachen zu identifizieren. Dieses führen wir in rezenten Patienten der klinischen Versorgung durch, aber auch in Register-Patienten, sowie größeren überregionalen Kohorten, insbesondere im Rahmen der nationalen GCKD Studie mit ca. 5000 chronisch nierenkranken Patienten; das Studienzentrum und die Biobank dieser Studie sind bei uns lokalisiert. In vielen Fällen werden experimentelle Ansätze verfolgt, um die funktionelle Relevanz identifizierter genetischer Varianten zu ermitteln, zum Beispiel in Patienten-bezogenen Zellkulturansätzen, Organoiden, sowie im Zebrafischmodell. Das eigentliche Ziel dieser Ansätze ist die verbesserte Diagnostik und, wenn

möglich, Therapie dieser Erkrankungen. Dabei gelang es unter anderem, die molekulargenetische Ursache eines Transplantatversagens anhand von Tubuluszellen aus dem Urin des Transplantatempfängers als Ziliopathie des verstorbenen Spenders zuzuordnen.

Eine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Pathophysiologie der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung ADPKD. Die ADPKD ist gekennzeichnet durch das Auftreten zahlreicher Zysten (flüssigkeitsgefüllter Hohlräume) in beiden Nieren, die über Jahre hinweg kontinuierlich an Größe zunehmen und dabei gesundes Nierengewebe verdrängen. Wir interessieren uns deshalb für die Mechanismen, die zum Zystenwachstum führen, und dabei insbesondere für die Chloridsekretion und den Flüssigkeitstransport in das Zysteninnere. Bereits für andere Indikationen zugelassene Hemmstoffe eines Chloridkanals wurden von uns als potentielle neue Therapeutika für diese Erkrankung identifiziert.



*Auftreten und Größenzunahme zahlreicher Nierenzysten im Mausmodell durch Deletion des  $Pkd1$  Gens ( $Pkd^{-/-}$ ) wird deutlich vermindert durch Behandlung mit  $Ani9$ , einem spezifischen Hemmer des Chloridkanals Anoctamin-1.*

### Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression

PI: Prof. Dr. C. Willam, PD Dr. Dr. J. Schödel, PD Dr. C. Warnecke, Dr. Schley, Dr. Grampp  
Sowohl bei akuten Nierenerkrankungen als auch bei der Entstehung bösartiger Nierentumore spielt die Gewebs-Hypoxie eine wichtige Rolle. Im Mittelpunkt steht dabei die Regulation und funktionelle Bedeutung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF). Ausgehend von Untersuchungen zu deren physiologischer Expression und der sie regulierenden Enzyme, wird die Aktivierung des HIF Systems bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen untersucht und getestet, ob der Verlauf von Nierenschäden durch genetische oder pharmakologische Modulation des Systems beeinflusst werden kann. Dabei wird u.a. das Potenzial von Hemmstoffen der HIF-abbauenden Enzyme zur Behandlung chronischer Nierenerkrankungen geprüft. Diese Analysen konzentrieren sich aktuell auf die Modulation der Entzündungsreaktion, die sowohl Ursache als auch Folge chronischer Nierenerkrankungen sein kann. Weiter werden die epigenetische Regulation der HIF bei der Entstehung von Nierenzellkarzinomen erforscht sowie andere langfristigen Folgen von Hypoxie auf die Nierenstruktur, mit besonderem Fokus auf

Fibroseentstehung und maligne Transformation von Epithelzellen der Niere.

### **Pathogenese der arteriellen Hypertonie und ihrer Folgeschäden**

PI: Prof. Dr. R. Schmieder, Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Veelken, Prof. Dr. J. Titze, PD Dr. A.

Dahlmann, PD Dr. A. Bosch, Dr. C. Kopp

Im Mittelpunkt dieses Forschungsschwerpunktes stehen Untersuchungen zu den durch hohen Blutdruck induzierten Endorganschäden an Nieren, Herz, Augen und Gefäßen und zur Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie. Einen Schwerpunkt bilden dabei Studien zum Salzhaushalt, die der Hypothese nachgehen, dass nicht osmotisch aktive Kochsalzspeicher im Organismus existieren, deren Kapazität wesentlichen Einfluss hat auf das Blutdruckverhalten. Mit Hilfe von moderner Bildgebung in Kooperation mit der Radiologie (Natrium-MRT) werden Veränderungen des Kochsalzhaushaltes direkt beim Menschen analysiert und neue diagnostische Verfahren etabliert.

Weitere experimentelle Projekte befassen sich mit der Rolle des sympathischen Nervensystems für die Pathogenese der Hypertonie und das Auftreten von Nierenschäden bei Bluthochdruck. Dabei wird experimentell nicht nur die Rolle efferenter, sympathischer Fasern untersucht, sondern auch die Frage, ob afferente Nervenfasern aus der Niere ihrerseits die zentrale Regulation der sympathischen Aktivität, und damit die Blutdruckentwicklung bei Nierenerkrankungen, beeinflussen können.

Organschäden an Herz, Niere und Gefäßen können letztlich nicht in Isolation gesehen werden von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, die bei den am schwersten betroffenen Patienten regelmäßig mit Hypertonie vergesellschaftet auftreten – u.a. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und nicht zuletzt eingeschränkte Nierenfunktion selbst. Die Mechanismen der Organschädigung bei diesen Risikofaktoren werden ebenfalls sowohl klinisch als auch experimentell untersucht, ersteres auch im Rahmen der bereits erwähnten, nationalen Kohortenstudie (GCKD).

### **Akutes und chronisches**

#### **Nierentransplantatversagen**

PI: Prof. Dr. M. Schiffer, Prof. Dr. M. Wiesener, Dr. K. Heller, Dr. M. Opgenoorth

In Kooperation mit der Urologischen und der Chirurgischen Klinik werden pro Jahr um die 65 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt, einschließlich Lebendnieren-transplantationen. Die Lebendnierenpende bei Blutgruppenunverträglichkeit stellt einen besonderen Schwerpunkt dar. Übergeordnetes Ziel des Forschungsprogrammes auf diesem Gebiet ist die Optimierung des langfristigen Transplantationserfolges. Zur Verbesserung desselben wurde unser Nierentransplantationsprogramm in das Nachsorge-Innovationsprojekt NTX 360° eingeschlossen. Darüber hinaus werden transplantierte Patienten in multizentrische Therapie-, Register- und Beobachtungsstudien eingeschlossen. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Medizinischen Klinik 5 bemühen wir uns um die Generierung und Applikation von Virus-spezifischen T-Zellen (autolog und allogene) gegen schwere Virusinfekte, die nach Nierentransplantation auftreten (CMV und BKV).

### **Fit für die Nierentransplantation durch Rehabilitation**

PI: Prof. Dr. M. Schiffer, Dr. K. Heller, Dr. M. Opgenoorth

Das Forschungsprojekt ist ein vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

gefördertes Kooperationsprojekt der Medizinischen Klinik 4, der M&I-Fachkliniken Herzogenaurach und Bad Heilbrunn und der Gesundheitsregion PLUS Erlangen-Höchstadt. Ziel des Kooperationsprojektes ist es, eine neue nachhaltige Versorgungsstruktur speziell für ältere dialysepflichtige Patienten auf der Transplantationswarteliste aufzubauen, da diese aufgrund der enormen Belastungen besonders anfällig sind, körperlich und mental abzubauen. Deswegen wird für diese Patienten eine angepasste stationäre Rehabilitationsmaßnahme entwickelt. Dies ist häufig schon durch die notwendigen Dialysebehandlungen in regulären Reha-Einrichtungen erschwert. Durch die Kooperation mit den niedergelassenen Nephrologen sollen Risikopatienten auf unserer Transplantationswarteliste identifiziert werden, damit diese durch die angebotene Reha-Maßnahme und ambulantes Training gezielt auf einen transplantablen Wartestatus gebracht werden und auch nachhaltig im ambulanten Versorgungsbereich „Fit für die Transplantation“ gehalten werden (<https://www.fit-für-transplantation.fau.de>).

### **Lehre**

Die Medizinische Klinik 4 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin. Neben Praktika, Seminaren und Vorlesungen zur Inneren Medizin finden Wahlfächer mit interdisziplinärer Ausrichtung ihren Platz, unter anderem mit der Kinder- und Jugendklinik („Niere und Gefäßsystem“) und der Anästhesiologischen Klinik („Interdisziplinäre Intensivmedizin“).

Im SS und WS 2020 wurden im Rahmen der Coronasatzung der FAU Module zur on-line Lehre (Vorlesungen, Seminare und virtuelle Praktika) im Fach Innere Medizin entwickelt.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische, humanbiologische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Müller-Deile J, Schenk H, Schroder P, Schulze K, Bolaños-Palmieri P, Siegerist F, Endlich N, Haller H, Schiffer M. Circulating factors cause proteinuria in parabiotic zebrafish. *Kidney Int.* 2019; 96:342-349

Jobst-Schwan T, Hoogstraten CA, Kolvenbach CM, Schmidt JM, Kolb A, Eddy K, Schneider R, Ashraf S, Widmeier E, Majmundar AJ, Hildebrandt F. Corticosteroid treatment exacerbates nephrotic syndrome in a zebrafish model of magi2a knockout. *Kidney Int.* 2019; 95:1079-1090

Schley G, Klanke B, Kalucka J, Schatz V, Daniel C, Mayer M, Goppelt-Strube M, Herrmann M, Thorsteinsdottir M, Palsson R, Beneke A, Katschinski DM, Burzlaff N, Eckardt KU, Weidemann A, Jantsch J, Willam C. Mononuclear phagocytes orchestrate prolyl hydroxylase inhibition-mediated renoprotection in chronic tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2019; 96:378-396

Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15:641-659

Tossidou I, Teng B, Worthmann K, Müller-Deile J, Jobst-Schwan T, Kardinal C, Schroder P, Bolanos-Palmieri P, Haller H, Willerding J, Drost DM, de Jonge L, Reubold T, Eschenburg S, Johnson RI, Schiffer M. Tyrosine Phosphorylation of CD2AP Affects Stability of the Slit Diaphragm Complex. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30:1220-1237

Cabrera I, Kraus A, Scholz JK, Skoczynski K, Schreiber R, Kunzelmann K, Buchholz B: Cyst growth in ADPKD is prevented by pharmacological and genetic inhibition of TMEM16A in vivo. *Nat Commun.* 2020; 11: 4320

Rodionova K, Veelken R, Hilgers KF, Paulus EM, Linz P, Fischer MJM, Schenker M, Reeh P, Tiegs G, Ott C, Schmieder R, Schiffer M, Amann K, Ditting T. Afferent renal innervation in anti-Thy1.1 nephritis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 319:F822-F832

Wiesener A, Knaup KX, Büttner-Herold M, Dieterle A, Stoeckert J, Riedl B, Morath C, Wald A, Vondran F, Braun F, Schödel J, Schueler M, Schiffer M, Amann K, Reis A, Kraus C, Wiesener MS. Molecular diagnosis of kidney transplant failure based on urine. *Am J Transplant.* 2020; 20: 1410 – 1416

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. R. Kleta, University College, London: Großbritannien

Prof. P.J. Ratcliffe, University of Oxford, Oxford: Großbritannien

Prof. S. Somlo, University of Yale, New Haven: USA

Prof. F. Hildebrandt, Harvard University, Cambridge: USA