

# INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

## LEHRSTUHL FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. STEFAN UHLIG

### WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS

#### W2-PROFESSUR FÜR MOLEKULARE PHARMAKOLOGIE (UNIV.-PROF. DR. GÜNTHER SCHMALZING)

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 6 UND

UNIV.-PROF. DR. GÜNTHER SCHMALZING: 3

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: WISS. MITARB. 13, MTA: 4 UND

UNIV.-PROF. DR. GÜNTHER SCHMALZING: 5 WISS. MITARB.

### 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des Lehrstuhls Pharmakologie und Toxikologie (Direktor Univ.-Prof. Dr. Stefan Uhlig) liegt in der Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Lungenfunktionen und dem Immunsystem. Insbesondere untersuchen wir die Mechanismen der Ödembildung beim Akuten Lungenversagen (S. Uhlig), die Nebenwirkungen der Künstlichen Beatmung (U. Uhlig) und die molekulare und physiologische Basis der allergischen Bronchokonstriktion und Atemwegshyperreaktivität (C. Martin). Die Nachwuchsgruppe Vaskuläre Pharmakologie befasst sich mit der Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten beim Entzündungsgeschehen (A. Ludwig). Ein weiterer Schwerpunkt befasst sich mit der Rolle der Proteinkinase DYRK1A in der intrazellulären Signaltransduktion und ihrer Rolle in der Pathogenese des Down-Syndroms (W. Becker). Im Bereich der Medizintechnik entwickelten wir eine Ultraschall-basierte Methode zur nicht-invasiven Lungendiagnostik.

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des Lehr- und Forschungsgebietes Molekulare Pharmakologie (Univ.-Prof. Dr. Günther Schmalzing) liegt auf der Erforschung der Struktur, Funktion und Regulation von liganden-gesteuerten Ionenkanälen, die bei allen Arten der raschen Neurotransmission beteiligt sind. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die sogenannten P2X-Rezeptoren, die bei Aktivierung durch extrazelluläres ATP innerhalb weniger Millisekunden eine intrinsische Pore öffnen, die für Kationen wie Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> permeabel ist. P2X-Rezeptoren sind im Körper weit verbreitet und stellen neben der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor-Superfamilie und der Glutamat-Rezeptor-Familie die dritte große Klasse liganden-gesteuerter Ionenkanäle dar. Das extrazelluläre ATP stammt sowohl aus der Co-Exozytose mit anderen Neurotransmittern als auch aus der nicht-exozytotischen Freisetzung bei hypoxischen Gewebeschädigungen und anderen Traumata. Zusätzlich befassen wir uns mit der Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors als Prototyp der nikotinischen Rezeptor-Superfamilie und hierbei besonders mit der Rolle der Ubiquitinierung für die endozytotische Regulation dieses Rezeptors. Folgende Themen werden derzeit bearbeitet:

- Identifizierung der Assemblierungsdomänen von P2X-Rezeptoren
- Expression von P2X-Rezeptoren in *Pichia pastoris*
- Elektrophysiologische Charakterisierung von P2X-Rezeptor-Antagonisten
- Identifizierung von Proteinen, die mit P2X-Rezeptoren interagieren
- Aufklärung der Rolle der Ubiquitinierung für die Regulation des inhibitorischen Glycinrezeptors

### 2. DRITTMITTEL

#### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

##### **P 1: Regulation der Genaktivierung durch Überbeatmung mit therapeutisch eingesetzten Gasen**

Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Uhlig  
 Förderer: DFG  
 Kooperationen: Dr. Torsten Meier, Universitätsklinikum Lübeck  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

##### **P 2: Schwerpunktprogramm: Sphingolipids – Signal and Disease (SPP 1267) „Regulation of vascular permeability by sphingolipids“**

Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Uhlig  
 Förderer: DFG  
 Kooperationen: Dr. Wolfgang Kübler, Berlin  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 3: Forschungsschwerpunkt „Protektive Beatmungskonzepte“ (PAK 4) „Dehnung der Alveolen bei der Atmung: Analyse der mechanischen Kräfte und ihrer biologischen Wirkung“**

Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Uhlig  
 Förderer: DFG  
 Kooperationen: Prof. Josef Guttmann, Freiburg  
 Prof. Wolfgang A. Wall, Garching  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 4: SFB 542, Teilprojekt C16 „Der EGF-Rezeptor-Ligand Amphiregulin und beatmungs-induzierte Entzündungsreaktionen (Biotrauma)“**

Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Uhlig, Dr. Ulrike Uhlig  
 Förderer: DFG  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 5: Pathomechanismen der Spätphase des akuten Lungenversagens, VV M6-e**

Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Uhlig  
 Förderer: IZKF BIOMAT.  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 6: Two-photon microscopy for cell imaging in atherosclerotic arteries**

Projektleiter: Prof. Dr. Stefan Uhlig  
 Förderer: DFG, GRK 1508  
 Kooperationen: van Zandvoort, Maastricht  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 7: Beatmungs-induzierte Aktivierung von EGF-Rezeptoren**

Projektleiter: Dr. Ulrike Uhlig  
 Förderer: START  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 8: Die Bedeutung von löslichen und membranständigen Varianten der Chemokine CX3CL1 und CXCL16 bei vaskulären Entzündungsreaktionen**

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Ludwig  
 Förderer: DFG FOR 809, TP 5  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 9: Shedding proinflammatorischer Mediatoren durch die Metalloproteinasen ADAM10 und ADAM17 bei der entzündlichen Leukozytenrekrutierung**

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Ludwig  
 Förderer: DFG-Projekt A12 SFB 542  
 Kooperationen: IMCAR  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 10: Shedding of proatherogenic mediators from vascular cells**

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Ludwig  
 Förderer: DFG, GRK 1508  
 Kooperationen: T. Hackeng (Maastricht)  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 11: Nachwuchsgruppe Vaskuläre Pharmakologie**

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Ludwig  
 Förderer: IZKF BIOMAT.  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 12: Die Rolle der Metalloproteinasen ADAM 10 und ADAM 17 bei der Leukozytenrekrutierung**

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Ludwig  
 Förderer: DFG LU 869/4-1  
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

**P 13: Funktion und Regulation der Proteinkinase DYRK1A im Zellzyklus**

Projektleiter: Prof. Dr. Walter Becker  
 Förderer: DFG  
 FSP der Fakultät: Klinische Neurowissenschaften

**P 14: Involvement of the MNB/DYRK1A kinase-SEPT4 interaction in Trisomy 21 associated Neuropathologies**

Projektleiter: Prof. Dr. Walter Becker  
 Förderer: Fondation Jérôme Lejeune  
 Kooperationen: Instituto de Neurociencias, Universidad Alicante  
 FSP der Fakultät: Klinische Neurowissenschaften

**P 15: Neuronale und gliale P2-Rezeptoren; molekulare Grundlagen und funktionale Bedeutung (FOR 748)**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: DFG  
 Kooperationen: Leipzig  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 16: Fortsetzung Kooperation zur Herstellung von P2X2/3 Rezeptoren**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schmalzing  
 Förderer: Grünenthal  
 FSP der Fakultät: kein FSP

### 3. PUBLIKATIONEN

#### 3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Anderegg U, Eichenberg T, Parthaune T, Haiduk C, Saalbach A, Milkova L, Ludwig A, Grosche J, Averbek M, Gebhardt C, Voelcker V, Sleeman JP, Simon JC. ADAM10 is the constitutive functional sheddase of CD44 in human melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6): 1471-82 (IF 5.543)
- [2] Chen L, Frister A, Wang S, Ludwig A, Behr H, Pippig S, Li B, Simm A, Hofmann B, Pilowski C, Koch S, Buerke M, Rose-John S, Werdan K, Loppnow H (2009) Interaction of vascular smooth muscle cells and monocytes by soluble factors synergistically enhances IL-6 and MCP-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*296:H987-96 (IF 3,712)
- [3] Dombrowsky H, Barrenschee M, Kunze M, Uhlig S (2009) Conserved responses to trichostatin A in rodent lungs exposed to endotoxin or stretch. *Pulm Pharmacol Ther.*22:593-602 (IF 2,024)
- [4] Göckler N, Jofre G, Papadopoulos C, Soppa U, Tejedor FJ, Becker W (2009) Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation. *FEBS J.*276:6324-37 (IF 3,042)
- [5] Gutwein P, Schramme A, Sinke N, Abdel-Bakky MS, Voss B, Obermüller N, Doberstein K, Koziolok M, Fritzsche F, Johannsen M, Jung K, Schaidler H, Altevogt P, Ludwig A, Pfeilschifter J, Kristiansen G (2009) Tumoural CXCL16 expression is a novel prognostic marker of longer survival times in renal cell cancer patients. *Eur J Cancer.*45:478-89 (IF 4,121)
- [6] Jangouk P, Dehmel T, Meyer Zu Hörste G, Ludwig A, Lehmann HC, Kieseier BC (2009) Involvement of ADAM10 in axonal outgrowth and myelination of the peripheral nerve. *Glia.*57:1765-74 (IF 4,932)
- [7] Gutwein P, Schramme A, Voss B, Abdel-Bakky MS, Doberstein K, Ludwig A, Altevogt P, Hansmann ML, Moch H, Kristiansen G, Pfeilschifter J (2009) Downregulation of junctional adhesion molecule-A is involved in the progression of clear cell renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.*380:387-91 (IF 2,548)
- [8] Khawam K, Giron-Michel J, Gu Y, Perier A, Giuliani M, Caignard A, Devocelle A, Ferrini S, Fabbi M, Charpentier B, Ludwig A, Chouaib S, Azzarone B, Eid P (2009) Human renal cancer cells express a novel membrane-bound interleukin-15 that induces, in response to the soluble interleukin-15 receptor alpha chain, epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res.*69:1561-9 (IF 7,543)
- [9] Koenen RR, Pruessmeyer J, Soehnlein O, Fraemohs L, Zerneck A, Schwarz N, Reiss K, Sarabi A, Lindbom L, Hackeng TM, Weber C, Ludwig A (2009) Regulated release and functional modulation of junctional adhesion molecule A by disintegrin metalloproteinases. *Blood.*113:4799-809 (IF 10,555)
- [10] Pruessmeyer J, Ludwig A (2009) The good, the bad and the ugly substrates for ADAM10 and ADAM17 in brain pathology, inflammation and cancer. *Semin Cell Dev Biol.*20:164-74 (IF 6,342)
- [11] Rana OR, Saygili E, Meyer C, Gemein C, Krüttgen A, Andrzejewski MG, Ludwig A, Schotten U, Schwinger RH, Weber C, Weis J, Mischke K, Rassaf T, Kelm M, Schauerte P. Regulation of nerve growth factor in the heart: the role of the calcineurin-NFAT pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(4): 568-78 (IF 4.965)
- [12] Roth AG, Drescher D, Yang Y, Redmer S, Uhlig S, Arenz C (2009) Potent and selective inhibition of acid sphingomyelinase by bisphosphonates. *Angew Chem Int Ed Engl.*48:7560-3 (IF 11,829)
- [13] Saygili E, Rana OR, Meyer C, Gemein C, Andrzejewski MG, Ludwig A, Weber C, Schotten U, Krüttgen A, Weis J, Schwinger RH, Mischke K, Rassaf T, Kelm M, Schauerte P. The angiotensin-calcineurin-NFAT pathway mediates stretch-induced up-regulation of matrix metalloproteinases-2/-9 in atrial myocytes. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(4): 435-48 (IF 5.973)
- [14] Spieth PM, Carvalho AR, Pelosi P, Hoehn C, Meissner C, Kasper M, Hübler M, von Neindorff M, Dassow C, Barrenschee M, Uhlig S, Koch T, de Abreu MG (2009) Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.*179:684-93 (IF 10,689)
- [15] Stanchev D, Blosa M, Milius D, Gerevich Z, Rubini P, Schmalzing G, Eschrich K, Schaefer M, Wirkner K, Illes P (2009) Cross-inhibition between native and recombinant TRPV1 and P2X(3) receptors. *Pain.*143:26-36 (IF 5,371)
- [16] Stefanos GC, Becker W, Lampidonis AD, Rogdakis E (2009) Cloning and functional characterization of the ovine malic enzyme promoter. *Gene.*428:36-40 (IF 2,416)

#### 3.2 Diplomarbeiten / Masterarbeiten, Dissertationen, Habilitationen

##### **Diplomarbeiten / Masterarbeiten:**

- [1] Charline Sander: Die Rolle von Ionenkanälen bei der Signaltransduktion der Überbeatmung.
- [2] Dennis Lex: Wirkung von Amphiregulin in der Lunge.
- [3] Sven Voss: Proteolytische Prozessierung von Syndekan 1 und 4
- [4] Eva-Maria Baum: Development of specific activity assays for protein kinases of the DYRK family.
- [5] Ulf-Werner Soppa: Funktionelle Analyse der Proteinkinase DYRK1A in neuronalen Zellen.

##### **Dissertationen:**

- [1] Michael Andrzejewski (Dr. rer. nat.): Requirements for cleavage and function of the transmembrane Chemokine CX3CL1.

**Dissertationen Prof. Dr. Günther Schmalzing:**

- [1] Ärztin Cindy Franklin, M.D.: Lack of evidence for direct phosphorylation of recombinantly expressed P2X2- and P2X3 receptors by protein kinase C

**4. SONSTIGES****4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Prof. Dr. Stefan Uhlig*

- DFG
- Studienstiftung des deutschen Volkes
- Cusanuswerk
- Stiftung der Deutschen Wirtschaft
- DAAD
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- Med. Universität Wien, Österreich
- Charité Berlin

*Prof. Dr. Walter Becker*

- National Science Foundation
- Israel Science Foundation
- Wellcome Trust

*Prof. Dr. Andreas Ludwig*

- DFG
- Meningitis Research Foundation (UK)
- Institute Pasteur Foundation (ITL)

*Prof. Dr. Günther Schmalzing*

- Ethikkommission UK-Aachen
- DAAD
- DFG
- Wellcome Trust

**4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Prof. Dr. Stefan Uhlig*

- Respirology
- Am J Respir Crit Care Med
- Crit Care Med
- Crit Care
- Eur Respir J
- Circ Res
- Respir Physiol Neurobiol
- AJP Lung
- Cytokine
- Intens Care Med
- PLoS one

*Prof. Dr. Walter Becker*

- Biochem Biophys Res Commun
- FEBS Journal
- Am J Physiol
- Trends in Molecular Medicine
- Molecular and Cellular Biology

*Prof. Dr. Andreas Ludwig*

- J Immunol
- Thromb Hemostasis
- Eur Respir J
- J Invest Dermatol
- J Cell Mol Med
- Journal of Cell Science,
- Journal of Membrane Biology
- Atherosclerosis

*Prof. Dr. Günther Schmalzing*

- Journal of Neurochemistry
- Neuroscience Research

**4.3 wissenschaftliche Ämter**

*Prof. Dr. Stefan Uhlig*

- Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- Stellvertretender Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)
- Board of Directors "The International Center for Biomedical Sciences (ICMBS), FengHu, China

*Prof. Dr. Günther Schmalzing*

- Vorsitzender der Ethik-Kommission (seit 22.10.2007)

**4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board**

*Prof. Dr. Stefan Uhlig*

- Editorial Board "American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology

**4.5 Patente**

*Univ.-Prof. Dr. Stefan Uhlig*

- Bisphosphanates as inhibitors of acid sphingomyelinase (Patentanmeldung 09168712.9)