



Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Direktor: Prof. Dr. med. habil. D. Müller

Adresse: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Nonnenplan 4
07743 Jena
E-Mail: dieter.mueller@mti.uni-jena.de
Internet: www.mti-universitätsklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Forschungsthema:

Genexpressionsprofile in Präzisionsleberschnitten unter dem Einfluss von toxikologisch relevanten Stoffen

Projektleiter/in: Prof. Dr. D. Müller

Mitarbeiter/innen: PD Dr. R. Glöckner, PD Dr. A. Lupp

Schlagwörter: Präzisionsleberschnitte, Microassay, Tumorpromotoren, Endotoxin

Kurzbeschreibung: Präzisionsleberschnitte haben sich als In-vitro-Modell für pharmakologische und toxikologische Untersuchungen bewährt. Ziel dieses Projektes ist es, in diesem Modell Genexpressionsprofile für bestimmte Gruppen von toxischen Stoffen zu bestimmen und mit In-vivo-Verhältnissen zu vergleichen. Nach Versuchen mit Rattenleberschnitten werden entsprechende Experimente mit menschlichen Leberschnitten durchgeführt, um mögliche Speziesunterschiede in der toxischen Wirkung von Stoffen zu erkennen.

Förderung durch /

Kennziffer: Kooperation mit dem DKFZ Heidelberg und der Fa. Merck KG, Darmstadt

Laufzeit: 2003-2007

Forschungsthema:

Induktion der Biotransformation von Fremdstoffen in Präzisionsleberschnitten in Abhängigkeit von der Ausgangsaktivität

Projektleiter/in: Prof. Dr. D. Müller



Mitarbeiter/innen: PD Dr. R. Glöckner
Schlagwörter: Präzisionsleberschnitte, Induktion, mRNA, Cytochrom P450
Kurzbeschreibung: Präzisionsleberschnitte von Ratte und Mensch haben sich für den In-vitro-Nachweis einer Induktion der Biotransformation von Fremdstoffen bewährt. Da der Mensch möglicherweise vor einer medizinisch begründeten Teilresektion der Leber in vivo dem Einfluss vieler Fremdstoffe mit induzierenden Eigenschaften ausgesetzt ist, sollte überprüft werden, ob z. B. die In-vivo-Vorbehandlung von Ratten mit verschiedenen Induktoren die spätere Induktion in den Leberschnitten stört. Da solche Interferenzen offenbar vom Induktortyp abhängen, ist dies bei der Nutzung von humanen Leberschnitten und der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.
Laufzeit: 2003-2007

Forschungsthema:

Einfluss von Endotoxin und Cytokinen auf die Biotransformation von Fremdstoffen, die Expression von Transportern und die Hämoxygenase in Präzisionsleberschnitten von Ratte und Mensch

Projektleiter/in: Prof. Dr. D. Müller
Mitarbeiter/innen: PD Dr. A. Lupp
Schlagwörter: Präzisionsleberschnitte, Cytochrom P450, Hämoxygenase, Transporter
Kurzbeschreibung: Präzisionsleberschnitte von Ratte und Mensch haben sich für den In-vivo-Nachweis der Wirkungen von Stoffen bewährt. In diesem Projekt geht es darum, die Effekte von Stoffen, die u. a. im Rahmen einer Sepsis freigesetzt werden, auf wichtige Leberfunktionen zu untersuchen, z. B. auf die Hämoxygenase, verschiedene Transporter, die Biotransformation u.a. Das Ziel dieser Untersuchungen besteht darin, mögliche Ursachen für Leberversagen bei Sepsis zu finden.
Förderung durch / Kennziffer: Kooperation mit den Kliniken für Anästhesie sowie Visceralchirurgie, UKJ



Laufzeit: 2005-2008

Forschungsthema:

Untersuchung neuer DHED-Derivate auf ihre Wirksamkeit bei Scopolamin-induzierter Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung der Ratte

Projektleiter/in: Prof. Dr. C. Fleck

Mitarbeiter/innen: Dr. D. Appenroth

Schlagwörter: M. Alzheimer, Kognitionsteste, Acetylcholinesterase, Tiermodell, Ratte

Kurzbeschreibung: Kooperation mit dem Institut für Pharmazie der FSU. Neue Derivate, deren Hemmwirkung auf die Acetylcholinesterase in vitro nachgewiesen worden ist, werden in vivo an der Scopolamin-vorbehandelten Ratte im Labyrinthversuch auf ihre Eignung als Antidementiva getestet. Zusätzliche Kooperation mit dem Pharmazeutischen Institut Bonn (Rezeptorbindungsstudien) und dem IDIR der FSU (PET-Untersuchungen am Rattenhirn). Ziel ist es, Substanzen mit weiteren (neuen) Wirkungsmechanismen herauszufinden.

Laufzeit: 2004-2009

Forschungsthema:

Charakterisierung der epithelial-mesenchymalen Transformation (EMT) im Rahmen der Nierenfibrosierung nach 5/6-Nephrektomie und Uranylinitratgabe bei der Ratte

Projektleiter/in: Prof. Dr. C. Fleck

Mitarbeiter/innen: Dr. D. Appenroth

Schlagwörter: Nephrotoxizität, Nierenfibrose, epithelial-mesenchymale Transformation, 5/6-Nephrektomie, Uranylinitrat

Kurzbeschreibung: Gemeinschaftsprojekt mit dem Anatomischen Institut II der FSU. Dient der Erforschung der Prozesse, die eine Nierenfibrosierung bedingen. Die bisherige histologische Auswertung von Untersuchungen an 5/6-nephrektomierten Ratten und an Ratten nach Uranylinitratgabe, die im Rahmen der Schaffung eines Nierenfibrosemodells durchgeführt worden



sind, hat gezeigt, dass in der geschädigten Niere eine EMT stattfindet. Der Verlauf der EMT soll licht- und elektronenmikroskopisch charakterisiert werden.

Laufzeit: 2001-2008

weitere Projekte

Forschungsthema: **Metabolismus und Transport von Gallensäuren in Präzisionsleberschnitten**

Projektleiter/in: Prof. Dr. D. Müller, Prof. Dr. A. Barth

Forschungsthema: **Giftung des Kanzerogens Acrylamid in Präzisionsleberschnitten**

Projektleiter/in: Prof. Dr. D. Müller, PD Dr. R. Glöckner

Forschungsthema: **Gallensäurenprofil in der Schwangerschaft**

Projektleiter/in: Prof. Dr. A. Barth

Forschungsthema: **Biotransformation in menschlicher Leber in Abhängigkeit von genetischen und anderen Faktoren**

Projektleiter/in: PD Dr. A. Lupp

Forschungsthema: **Charakterisierung von Leberzelltransplantaten in der Milz**

Projektleiter/in: PD Dr. A. Lupp

Forschungsthema: **Einfluss von Neuroleptika auf Cytochrom P450 bei Ratte und Mensch**

Projektleiter/in: PD Dr. A. Lupp

Forschungsthema: **Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalanästhetischen Wirkung sowie zur Toxizität von neuen Derivaten des Fomocain**

Projektleiter/in: Prof. Dr. C. Fleck

Forschungsthema: **Transport von Zytostatika in menschlichem Nierengewebe und in Nierenzellkarzinomgewebe**

Projektleiter/in: Prof. Dr. C. Fleck



Forschungsthema:

Untersuchung der Nephrotoxizität von Ifosfamid

Projektleiter/in: Prof. Dr. C. Fleck

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Fleck Ch, Wennek-Klose J, Wange J, Oelschläger H

Effects and toxicity of new fomocaine derivatives and of 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion compounds in rats. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 54 (2004), 265-274

Lupp A, Hugenschmidt S, Rost M, Müller D

Influence of recipient gender on intrasplenic fetal liver tissue transplants in rats: cytochrome P450-mediated monooxygenase function. *Toxicol.* 197 (2004), 199-212

Lupp A, Welz A, Kuhn UD, Böhm V

Supplementierung mit Tomaten-Oleoresin oder synthetischem Lycopin: Einfluss auf die antioxidative Kapazität im Blut gesunder Probanden. *Ernährung/Nutrition.* 28 (2004), 495-502

Barth A, Rost M, Kindt A, Peiker G

Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed. *Exp. Clin. Endocrinol. & Diabetes.* 113 (2005), 372-375

Crljen V, Sabolic I, Susac J, Appenroth D, Herak-Kramberger CM, Ljubojevic M, Anzai N, Antolovic R, Burckhardt G, Fleck Ch, Sabolic I

Immunocytochemical characterization of the incubated rat renal cortical slices. *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* 450 (2005), 269-279

Fritz HG, Holzmayr M, Walter B, Moeritz K-U, Lupp A, Bauer R

The effect mild hypothermia on plasma fentanyl concentration and biotransformation in juvenile pigs. *Anesth. Analg.* 100 (2005), 996-1002

Gedrange T, Mai R, Richter G, Wolf P, Lupp A, Harzer W

X-ray microanalysis of elements in the masticatory muscle after paresis of the right masseter. *J. Dental Res.* 84 (2005), 1026-1030

Klinger W

Developmental pharmacology and toxicology: Biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 30 (2005), 3-17

Lupp A, Danz M, Müller D

Histomorphological changes and cytochrome P450 isoforms expression and activities in precision-cut liver slices from neonatal rats. *Toxicol.* 206 (2005), 427-438

Lupp A, Karge E, Danz M, Deufel Th, Oelschläger H, Klinger W



Single and chronic administration of ciprofibrate or of ciprofibrate-glycinate in male Fischer 344 rats: Comparison of the effects on morphological and biochemical parameters in liver and blood. *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin.* 30 (2005), 203-218