

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
fromm@pharmakologie.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transporterproteinen
- Expression und Funktion von Aufnahme-transportern im Gastrointestinaltrakt
- Pharmakogenetik kardiovaskulärer Arzneistoffe
- Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und 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 35 Mitarbeiter (davon 10 über Drittmittel finanziert). Im Juli 2008 konnte eine W2-Professur für Klinische Pharmakologie besetzt werden. Die Forschungsarbeiten werden durch 6 promovierte Wissenschaftler/innen (davon 4 Fachärzte für Klinische Pharmakologie), 10 naturwissenschaftliche und medizinische Doktoranden/innen und 10 technische Assistenten/innen durchgeführt.

Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls Ursachen interindividuell unter-

schiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. Der Lehrstuhl verfügt über exzellente Möglichkeiten zur Arzneistoffanalytik und eine Einheit zur Durchführung von klinischen Studien. Zudem existiert für die Ärzte des Universitätsklinikums sowie externe Ärzte ein Arzneimittelinformations-Service.

In Forschungsprojekten, die u. a. durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Deutsche Krebshilfe gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), Arzneimittelmetabolismus, insbesondere Zytochrom P450 Enzyme, Arzneimittelaufnahme in Tumoren, kardiovaskuläre Pharmakologie und Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO-) Stoffwechsels.

Forschung

Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transporterproteinen

Projektleiter: J. König, M. F. Fromm
Transporterproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, der Verteilung und der Exkretion von Arzneimitteln. Änderungen in den Transportarten von Arzneimitteln können mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen. Solche Änderungen werden durch verschiedene molekulare Mechanismen hervorgerufen. Zum einen können Sequenzvariationen in Transportergenen (Polymorphismen) zu mutierten Proteinen mit geänderten Transporteigenschaften führen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass sich zwei gleichzeitig verabreichte Arzneimittel in ihrem Transport beeinflussen (transportervermittelte Arzneimittelinteraktionen). Die Analyse beider Vorgänge sowie die Charakterisierung von Arzneimitteln als Substrate von Transporterproteinen stehen im Mittelpunkt des Forschungsinteresses dieses Projektes.

Beispielsweise vermittelt ein Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP1B1) die Aufnahme vieler Arzneimittel aus dem Pfortaderblut in die Leber. In einer Kooperation mit der Universität Greifswald wurde nachgewiesen, dass der Lipidsenker Ezetimib den OATP1B1-vermittelten Transport beeinflusst und der Metabolit Ezetimibglukuronid ein Substrat von OATP1B1 ist. Weiterhin wurde gezeigt, dass eine häufig vorkommende Variante des OATP1B1-Proteins (die Variante OATP1B1*5)

Ezetimibglukuronid mit geringerer Aufnahme-rate transportiert als das Wildtyp-Protein; diese Daten wurden durch eine gleichzeitig durchgeführte klinische Studie bestätigt.

Dieser Aufnahmetransporter stand, zusammen mit den ebenfalls in der Leber vorkommenden Familienmitgliedern OATP1B3 und OATP2B1, auch im Fokus der Untersuchungen zu transportervermittelten Arzneimittelinteraktionen. Zum einen wurde nachgewiesen, dass Makrolide den OATP1B1- und OATP1B3-vermittelten Transport von Pravastatin beeinflussen können. Dies kann *in vivo* dazu führen, dass Pravastatin nur ungenügend in die Leber aufgenommen wird und somit das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch erhöhte Pravastatin-Plasmakonzentrationen steigt. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass auch häufig verschriebene orale Antidiabetika in der Lage sind, den OATP-vermittelten Pravastatintransport zu inhibieren.

Expression und Funktion von Aufnahme-transportern im Gastrointestinaltrakt

Projektleiter: H. Gläser, M. F. Fromm
Über die Bedeutung der OATP-Aufnahmetransporter für den Arzneimitteltransport sowie für physiologische und pathophysiologische Vorgänge im Gastrointestinaltrakt beim Menschen existierten bislang kaum Daten. Deshalb konzentrierten sich die Untersuchungen in diesem Projekt auf die Expression und Funktion von OATPs im Gastrointestinaltrakt des Menschen. So gelang in Kooperation mit der University of Kentucky, (Lexington, KN, USA), der University of Western Ontario (London, Ontario, Canada) und der Vanderbilt University (Nashville, TN, USA; Prof. W. Lee und Prof. R. B. Kim) der Nachweis, dass der Aufnahmetransporter OATP1B3 in einer Vielzahl von Kolonkarzinomen überexprimiert ist. OATP1B3 führt dabei in Kolonkarzinomzelllinien mit p53 Wildtyp zur Apoptoseresistenz gegenüber den Zytostatika Oxaliplatin und Camptothecin.

Ein weiterer Transporter der OATP-Familie ist der Prostaglandintransporter OATP2A1. OATP2A1 transportiert Prostaglandine vom Extrazellulärraum ins Zytosol und ist somit an der Termination der Prostaglandinwirkung beteiligt. In Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut (Prof. K. U. Amann, Dr. T. Rau) konnten wir die Lokalisation von OATP2A1 in Belegzellen des Corpus und in Drüsenzellen des Antrums nachweisen. Im Weiteren konnte mittels OATP2A1-exprimierender Zelllinien gezeigt werden, dass NSAIDs (nichtsteroidale Antiphlo-

gistika) die Funktion von OATP2A1 sowohl inhibieren als auch stimulieren können. Möglicherweise sind diese funktionellen Modifikationen zusätzlich zur Cyclooxygenasehemmung durch NSAIDs auch am Auftreten von NSAID-induzierten gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Ulzerationen und Blutungen beteiligt.

Pharmakogenetik kardiovaskulärer Arzneistoffe

Projektleiter: O. Zolk, M.F. Fromm

Herz-Kreislaufwirksame Pharmaka gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneistoffen überhaupt. Deren Anwendung verbessert nicht selten in erheblichem Maße die Prognose der Patienten, z.B. senkt die duale antithrombotische Therapie (ASS und Clopidogrel) nach Koronarintervention das Risiko für tödliche Stent-Thrombosen. Allerdings gibt es oft erhebliche Unterschiede in der Reaktion von Patienten auf diese Arzneistoffe entweder im Sinne eines Therapieversagens oder einer erhöhten Unverträglichkeit. Im Fokus dieses Projektes steht die Untersuchung der erblichen Unterschiede in der Reaktion von Individuen auf kardiovaskuläre Arzneistoffe durch den Nachweis von Varianten (Polymorphismen) in Genen, die für den Transport oder den Metabolismus dieser Arzneistoffe im Körper verantwortlich sind. Ein Kooperationsprojekt mit dem Herz-Zentrum Bad Krozingen beschäftigt sich mit der Bedeutung von Polymorphismen in Aufnahmetransportern und Zytochrom P-450-Enzymen für die plättchenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel.

In einer anderen Studie wurde untersucht, inwieweit die Pharmakokinetik des Diuretikums Torasemid durch das Geschlecht oder durch genetische Unterschiede in der Biotransformation und Transport beeinflusst wird. Darüber hinaus wird in einer Kooperation mit der Medizinischen Klinik 4 ein möglicher Zusammenhang der Variabilität von Katecholamintransporter-Genen mit der Entstehung der arteriellen Hypertonie untersucht.

Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel

Projektleiter: R. Maas

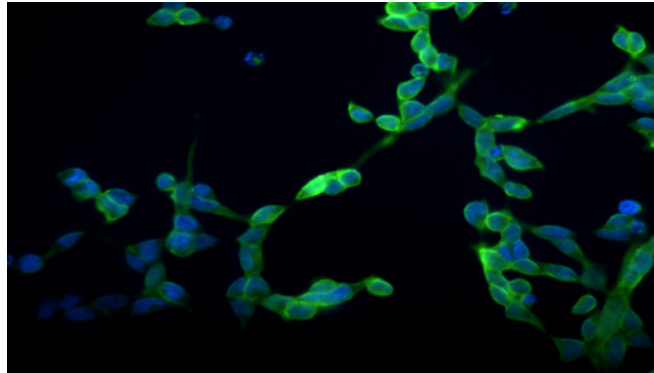
Ein Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der experimentellen und klinischen Charakterisierung neuer kardiovaskulärer Risikofaktoren als mögliche Ziele für therapeutische Interventionen. Aktuell beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Regulation des L-

Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO)-Signalweges durch endogene Hemmstoffe wie ADMA und deren Metabolismus. Für *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen werden Nachweismethoden entwickelt, die auf Isotopentechniken und Massenspektrometrie basieren. In einem DFG-Projekt und in Zusammenarbeit mit Kollegen der Medizinischen Klinik 4 werden in Tiermodellen und in experimentellen Studien die Auswirkungen von Störungen im Abbau von Methylargininen auf das Gefäßsystem untersucht. Ergänzend dazu werden in klinischen und bevölkerungsbasierten Kooperationsprojekten mit der Medizinischen Klinik 2 sowie mit Kollegen der Framingham Heart Study in den USA und vom Institute of Bio-Medicine of the National Research Council in Italien, die Ursachen und Langzeitfolgen erhöhter Plasmakonzentrationen von ADMA und analogen Substanzen untersucht.

Ein weiterer Schwerpunkt beschäftigt sich mit genetischen und pharmakologisch-biochemischen Ursachen, die zum Verlust der kardiovaskulär protektiven Wirkung von Medikamenten führen. Komplementär hierzu wird im Rahmen der Versorgungsforschung untersucht, welche Probleme im klinischen Alltag bei der Umsetzung von Therapieleitlinien zu diesen Medikamenten bestehen.

Lehre

Der Lehrstuhl koordiniert den Querschnittsbereich Q9 „Klinische Pharmakologie / Pharmakotherapie“ für die Studierenden der Humanmedizin, in welchem u. a. durch problemorientiertes Lernen Studierende aktiv die Pharmakotherapie anhand von Patientenfällen erarbeiten. Daneben trägt der Lehrstuhl zur klinisch-pharmakologischen Ausbildung durch Vorlesungen, Seminare und Praktika für Studierende der Zahnmedizin, der Molekularen Medizin, der Pharmazie und des Master-Studiengangs



Expression des humanen Aufnahmetransporters OCT2 (grün) in HEK293-Zellen

Medical Process Management bei. Studierende der Pharmazie können am Lehrstuhl einen Teil ihres praktischen Jahres ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Zolk O, Jacobi J, Pahl A, Fromm MF, Schmieder RE (2007) MDR1 genotype-dependent regulation of the aldosterone system in humans. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 137-44

Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, König J (2008) Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1. *Diabetes*, 57: 1463-9

Gradhand U, Lang T, Schaeffeler E, Glaeser H, Tegude H, Klein K, Fritz P, Jedlitschky G, Kroemer HK, Bachmakov I, Anwald B, Kerb R, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M, Fromm MF (2008) Variability in human hepatic MRP4 expression: influence of cholestasis and genotype. *Pharmacogenomics J*, 8: 42-52

Lee W, Belkhir A, Lockhart AC, Merchant N, Glaeser H, Harris EI, Washington MK, Brunt EM, Zaika A, Kim RB, El-Rifai W (2008) Overexpression of OATP1B3 confers apoptotic resistance in colon cancer. *Cancer Res*, 68: 10315-23

Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ (2008) Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 51: 1925-34

Lieb W, Benndorf RA, Benjamin EJ, Sullivan LM, Maas R, Xanthakis V, Schwedhelm E, Aragam J, Schulze F, Böger RH, Vasan RS (2009) Plasma asymmetric dimethylarginine, L-arginine and left ventricular structure and function in a community-based sample. *Atherosclerosis*, 204: 282-7

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Carmine Zoccali, Renal Dialysis Transplantation and Hypertension Unit & Institute of Bio-Medicine of the National Research Council, Reggio Calabria, Italien

Prof. Ramachandran Vasani, Framingham Heart Study, Framingham, USA

Prof. Jean-Luc Cracowski, INSERM Grenoble, Grenoble, Frankreich

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems API 4000 MS/MS System Package

Zeiss Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5 Pascal