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-Transportern
- Charakterisierung und Interaktion des hepatischen Arzneistofftransporters OATP1B3
- Individualisierte Arzneimitteltherapie
- Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen
- Arzneimitteltherapiesicherheit

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. Dr. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. Dr. M.F. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 31 Beschäftigte (davon 14 über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch acht promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (davon drei Fachärzte für Klinische Pharmakologie), zwölf naturwissenschaftliche und medizinische Promovierende und acht technische Beschäftigte durchgeführt.
Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls Ursachen interindividuell unterschiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. Der Lehrstuhl verfügt über exzellente Möglichkeiten zur Arzneistoffanalytik und eine Einheit zur Durchführung von klinischen Studien. Zudem existiert für die ärztlichen Beschäftigten des UK Erlangen sowie für externe Ärztinnen und Ärzte ein Arzneimittelinformations-Service.
In Forschungsprojekten, die u. a. durch die DFG, die Deutsche Krebshilfe, das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und das BMBF gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), Arzneimittelaufnahme in Tumoren, kardiovaskuläre Pharmakologie und Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO-) Stoffwechsels und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).

Forschung

Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern

Projektleiter: Prof. Dr. J. König, Dr. F. Müller, Prof. Dr. M.F. Fromm
Transportproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion von Arzneimitteln. Aus diesem Grund steht die molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern im Mittelpunkt unseres Forschungsinteresses.
Bei Untersuchungen zu Transporter-vermittelten Arzneimittelinteraktionen konnte gezeigt werden, dass der Transport von HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren (Statinen) durch nichtsteroidale Antiphlogistika oder orale Antidiabetika nicht nur gehemmt, sondern durch Zugabe geringer Konzentrationen sogar gesteigert werden kann, was einen neuen und bisher nur unzureichend untersuchten Effekt Transporter-vermittelter Interaktionen beschreibt.
Für vektorielle Transportanalysen sowie für die Untersuchung des Zusammenspiels von Arzneimitteltransport und -metabolismus wurden verschiedene, mehrfachtransfizierte Zellmodelle etabliert, welche Kombinationen von Transportproteinen oder Transportproteine zusammen mit metabolisierenden Enzymen stabil exprimieren. Dabei konnte z. B. mit einem doppelttransfizierten Zellmodell der molekulare Mechanismus der renalen Sekretion des Malariamedikaments Chloroquin aufgeklärt werden. Durch Etablierung eines weiteren Zellmodells konnte in einer Kooperation mit Dr. A. Birkenfeld (Charité, Berlin) der humane, natrium-gekoppelte Citrat-Transporter NaCT charakterisiert werden, dessen mögliche Bedeutung für eine Arzneimitteltherapie nun weiter untersucht wird.

Charakterisierung und Interaktion des hepatischen Arzneistofftransporters OATP1B3

Projektleiter: PD Dr. H. Gläser
Die klinische Bedeutung von hepatisch exprimierten Aufnahmetransportern aus der OATP-Familie für die Arzneimittelwirkung und -elimination wurde in den letzten Jahren bereits sehr gut charakterisiert. Trotzdem war das Verständnis über die Einflüsse bestimmter molekularer Strukturen, wie z. B. Aminosäuren, für die Transportvorgänge immer noch limitiert. Es konnte von uns im Rahmen eines DFG-geförderten Projekts gezeigt werden, dass die positive Ladung bestimmter Lysinreste in OATP1B3 wichtig für den Transport von organischen Anionen ist. Des Weiteren ergaben sich durch molekulares Modelling Hinweise darauf, dass das Substratspektrum der OATP-Familie von der Porengröße der jeweiligen Transporter mitbeeinflusst wird. Weiterhin konnten wir zeigen, dass Flavonoide, die Bestandteile von Lebensmitteln und pflanzlichen Arzneimitteln sind, die durch hepatisch exprimierte OATPs vermittelte Aufnahme von Arzneistoffen in Zellen hemmen. Somit konnte ein weiterer Mechanismus für Arzneistoff-Lebensmittel-Interaktionen nachgewiesen werden.

Individualisierte Arzneimitteltherapie

Projektleiter: PD Dr. O. Zolk, Prof. Dr. M.F. Fromm
Es gibt oft erhebliche Unterschiede in der Reaktion von Individuen auf die standardisierte Applikation von Arzneistoffen, entweder im Sinne eines Therapieversagens oder einer erhöhten Unverträglichkeit. Im Gegensatz zu Standardtherapien („one-size-fits-all") zielt die personalisierte Arzneitherapie darauf ab, Patientenpopulationen in klinisch relevante Subgruppen zu unterteilen und diese dann zielgerichtet(er) zu behandeln. Die Unterteilung erfolgt auf der Basis von genetischen, molekularen oder zellulären Merkmalen der Patienten. Gegenstand der Forschung ist die Identifizierung solcher (genetischer) Marker, die erlauben, die Wirkung einer Arzneimitteltherapie beim individuellen Patienten genauer vorherzusagen. Es wurde beispielsweise in einer klinischen Studie der Zusammenhang zwischen genetischen Variationen von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen (CYP2C19) und der plättchenaggregationshemmenden Wirkung des sehr häufig eingesetzten Clopidogrels aufgeklärt (Kooperationsprojekt mit dem Herz-Zentrum Bad Krozingen). Der zurzeit wichtigste Einsatzbereich der personalisierten Medizin ist die Krebsbehandlung. In einem weiteren Projekt wurde untersucht, inwiefern die Expression von Arzneistofftransportern in Tumorzellen ein Prädiktor der Wirksamkeit der Zytostatikatherapie und damit des Überlebens von Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind (Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohrenklinik des UK Erlangen).

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

Projektleiter: Prof. Dr. 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 SDMA, und deren Metabolismus und Transport. Für in vitro und in vivo Untersuchungen wurden und werden Nachweismethoden entwickelt, die auf Isotopentechniken und Massenspektrometrie basieren. In einem IZKF-Projekt werden in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik 4 alternative Metabolisierungswege für Methylarginine untersucht. In einem DFG-Projekt führen wir in Kooperation mit Beschäftigten vom Erlanger "Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin" und der Framingham Heart Study in den USA Untersuchungen zum Nitratstoffwechsel durch.

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen

Projektleiterin: Dr. M. Mieth

In der Einheit für Arzneistoffanalytik des Lehrstuhls werden sowohl Proben aus in vitro Untersuchungen als auch aus klinischen Studien analysiert. Hierfür werden Analysemethoden (insbesondere mit LC/MS/MS) in unserem Labor entwickelt, optimiert und validiert. Die Bandbreite der Analyten erstreckt sich von diversen Arzneistoffen, wie Pravastatin, Rosuvastatin, Ezetimib, Metformin, Clopidogrel, Trimethoprim und einigen β-Lactam Antibiotika bis hin zu endogenen Substanzen, wie Argininderivaten und β-Aminobuttersäure. Herausforderungen sind hierbei die teilweise sehr niedrigen Konzentrationen, geringe Probenvolumina und die Bestimmung eines Analyten aus unterschiedlichen Matrices (z. B. Lysat, Plasma, Urin).

Arzneimitteltherapiesicherheit

Projektleiter: Prof. Dr. R. Maas, Prof. Dr. M.F. Fromm

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die Arzneimitteltherapiesicherheit dar. Als Partner in einem BMG-geförderten Projekt begleiten wir derzeit die Umsetzung von Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in einer Medizinischen Notaufnahme in Fürth. Eine Grundvoraussetzung hierfür war die Schaffung der zur standardisierten Erfassung von unerwünschten Arzneimittelereignissen nötigen Infrastruktur, die jetzt auch über dieses Projekt hinaus zur Verfügung steht. Neben neuen Ansätzen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie, die auf der Erhebung der lokalen Risikolage und der Anwendung des "Paretro Prinzips" beruhen, wurde auch eine erweiterte Klassifikation von unerwünschten Arzneimittelereignissen entwickelt. Im BMBF-Spitzencluster „Medical Valley Europäische Metropolregion Nürnberg" beteiligen wir uns als Projektpartner im Verbund "Therapiesysteme" an der Entwicklung von Software und chemoinformatischen Datenbanken zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Psychiatrie. Zudem werden in Kooperationsprojekten Fragen der Arzneimitteltherapiesicherheit beim alten Patienten untersucht (siehe Abbildung).

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 Medical Process Management bei. Studierende der Pharmazie und neuerdings auch der Humanmedizin können am Institut einen Teil ihres praktischen Jahres ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Birkenfeld AL, Lee HY, Guebre-Egziabher F, Alves TC, Jurczak MJ, Jornayvaz FR, Zhang D, Hsiao JJ, Martin-Montalvo A, Fischer-Rosinsky A, Spranger J, Pfeiffer AF, Jordan J,

Fromm MF, König J, Lieske S, Carmean CM, Frederick DW, Weismann D, Knauf F, Irusta PM, De Cabo R, Helfand SL, Samuel VT, Shulman GI (2011) Deletion of the mammalian INDY homolog mimics aspects of dietary restriction and protects against adiposity and insulin resistance in mice. Cell Metab, 14: 184-95

König J, Glaeser H, Keiser M, Mandery K, Klotz U, Fromm MF (2011) Role of organic anion-transporting polypeptides for cellular mesalazine (5-aminosalicylic acid) uptake. Drug Metab Dispos, 39: 1097-102

Mandery K, Sticht H, Bujok K, Schmidt I, Fahrmayr C, Balk B, Fromm MF, Glaeser H (2011) Functional and structural relevance of conserved positively charged lysine residues in organic anion transporting polypeptide 1B3. Mol Pharmacol, 80: 400-6

Strobel J, Mieth M, Endreß B, Auge D, König J, Fromm MF, Maas R (2012) Interaction of the cardiovascular risk marker asymmetric dimethylarginine (ADMA) with the human cationic amino acid transporter 1 (CAT1). J Mol Cell Cardiol, 53: 392-400

Fromm MF, Maas R, Tümena T, Gaßmann KG (2013) Potentially inappropriate medications in a large cohort of patients in geriatric units: association with clinical and functional characteristics. Eur J Clin Pharmacol, 69: 975-84

Zolk O, Schnepf R, Muschler M, Fromm MF, Wendler O, Traxdorf M, Iro H, Zenk J (2013) Transporter gene expression in human head and neck squamous cell carcinoma and associated epigenetic regulatory mechanisms. Am J Pathol, 182: 234-43

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M. Niemi, Department of Clinical Pharmacology, University of Helsinki, Helsinki: Finland

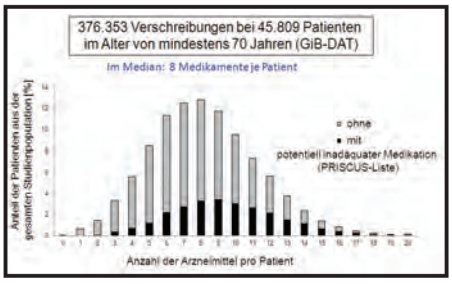
Prof. R. Vasan, Framingham Heart Study, Framingham: USA

Prof. C. Zoccali, CNR-IBIM and Nephrology-Transplant Unit, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria: Italy

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, API 4000 MS/MS System Package

Zeiss, Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5 Pascal



Analyse der Entlassmedikation von 45.809 Patienten aus geriatrischen Einrichtungen in Bayern und Anteil der Medikamente, die gemäß der PRISCUS-Liste für ältere Patienten als „potentiell inadäquat" klassifiziert werden (Kooperation mit Prof. Dr. K.-G. Gaßmann, Geriatrie-Zentrum Erlangen, sowie GiB-DAT).