

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

Direktor

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
martin.fromm@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern
- Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen
- Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen
- Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

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 (letztere ist zum 30.6.2013 ausgelaufen) das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als geschäftsführender Direktor des Institutes wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 29 Beschäftigte (davon sechs über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (davon zwei Fachärzte für Klinische Pharmakologie), zwölf naturwissenschaftliche und medizinische Promovierende und fünf 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 sehr gute 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, Mechanismen von Arzneimittelwechselwirkungen, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), Transporter-Expression und Regulation 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, 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 nicht-steroidale Antiphlogistika oder orale Antidiabetika nicht nur kompetitiv gehemmt, sondern auch durch allosterische Interaktionen beeinflusst werden kann. Gegenwärtig wird mit Hilfe von Struktur-Funktionsbeziehungen untersucht, welche Aminosäuren und Proteinbereiche der Arzneimitteltransporter OATP1B1 und OATP1B3 für Substratbindung und allosterische Modulationen der Transportkinetik verantwortlich sind.

In einer Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des UK Erlangen wurden weiterhin die Expression sowie die epigenetische Regulation von Arzneimitteltransportern bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (HNSC-Tumoren) analysiert. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. A. Birkenfeld (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden) konnte der humane, natriumgekoppelte Citrat-Transporter NaCT funktionell charakterisiert werden, dessen mögliche Bedeutung als Zielstruktur für eine Arzneimitteltherapie nun weiter untersucht wird.

Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen

Projektleiter: Prof. Dr. J. König, Prof. Dr. M.F. Fromm

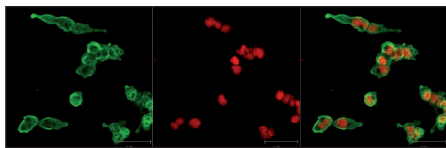
Durch gleichzeitig applizierte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe kann die Transporter-vermittelte Aufnahme oder Elimination von Medikamenten gehemmt werden. Dies führt zu veränderten Plasmakonzentrationen des betroffenen Arzneimittels und kann dessen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen beeinflussen. In Zusammenarbeit mit Kollegen von der Fukushima Medical University (Japan) konnten wir durch in vitro Untersuchungen und eine klinische Studien an gesunden Freiwilligen zeigen, dass grüner Tee zu einer starken Reduktion der Plasmakonzentrationen des β -Blockers Nadolol führt und dass dies vermutlich auf einer Hemmung der Transporter (OATP2A1)-vermittelten Aufnahme von Nadolol durch Inhaltsstoffe (Katechine) des grünen Tees im Dünndarm beruht. In weiteren in vitro und in vivo Untersuchungen am Menschen wurde der Einfluss des Antibiotikums Trimethoprim auf die Pharmakokinetik und die Effekte des sehr häufig eingesetzten Antidiabetikums Metformin untersucht, und zudem wurde der endogene Metabolit N¹-Methylnikotinamid als möglicher Biomarker für renale, über Kationentransporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen weiter charakterisiert.

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 die Methylarginine ADMA und SDMA, und deren Metabolismus und Transport. In einem IZKF-Projekt untersuchte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie, des Institutes für Biochemie und des Universitätsklinikums Dresden alternative Metabolisierungswege für Methylarginine. Wir arbeiten zudem an der Identifikation von zellulären Transportmechanismen für Methylarginine. In einem DFG-Projekt konnten wir in Kooperation mit Mitarbeitern vom Institut und von der Poli-

linik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin sowie der Framingham Heart Study (USA) erste prospektive Daten zu erhöhten Nitratwerten im Plasma als Risikomarker für die Gesamtsterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung gewinnen.



Charakterisierung einer Zelllinie mittels konfokaler Laser-scanningmikroskopie, die humanes CAT2A (cationic amino acid transporter 2A) stabil überexprimiert (grün: CAT2A, rot: Zellkerne).

Mit freundlicher Genehmigung durch Springer Science+Business Media: J. Strobel, F. Müller, O. Zolk, B. Endreß, J. König, M.F. Fromm, R. Maas. *Amino Acids, Transport of asymmetric dimethylarginine (ADMA) by cationic amino acid transporter 2 (CAT2), organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1)*, 45, 2013, 989-1002. Mittlerer Teil der Abb. 1d.

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen

Projektleiterin: Dr. M. Mieth

In der Einheit für Arzneistoffanalytik 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, Etoposid, Metformin, Clopidogrel, Trimethoprim und einigen β -Lactam Antibiotika, bis hin zu endogenen Substanzen, wie Arginin-derivaten, N¹-Methylnicotinamid und β -Aminoisobuttersäure. Herausforderungen sind hierbei die teilweise sehr niedrigen Konzentrationen, geringe Probenvolumina und die Bestimmung eines Analyten aus unterschiedlichen Matrices (z. B. Lysat, Plasma, Urin).

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

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

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die AMTS. Als Partner von BMG-geförderten Projekten im Rahmen der Aktionspläne für AMTS haben wir die Umsetzung von Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS in der Notaufnahme des Klinikums Fürth begleitet. 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 und aktuell bereits in mehreren Nachfolgeprojekten genutzt wird. Im BMBF-

Spitzencluster „Medical Valley EMN“ beteiligen wir uns als Projektpartner im Verbund „Therapiesysteme“ an der Entwicklung von Software und chemoinformatischen Datenbanken zur Verbesserung der AMTS in der Psychiatrie. Als Ergebnis von allgemeinem Interesse wurden kritische Inkonsistenzen in offiziellen Verschreibungsinformationen von Arzneimitteln identifiziert und publiziert. Zudem werden in Kooperationsprojekten Fragen der AMTS beim alten Patienten untersucht (z. B. Kombinationen von QT-intervallverlängernden Medikamenten).

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, Molekularen Medizin, Pharmazie und des Master-Studienganges Medical Process Management bei. In einem Kooperationsprojekt mit der Technischen Universität München wurde ein Onlinekurs zur Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen entwickelt. Studierende der Pharmazie und der Humanmedizin können am Institut einen Teil ihres praktischen Jahres ableisten.

Ausgewählte Publikationen

König, J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev* 2013, 65(3): 944-66

Zolk O, Schnepf R, Muschler M, Fromm MF, Wendler O, Traxdorf M, Iro H, Zenk J. Transporter gene expression in human head and neck squamous cell carcinoma and associated epigenetic regulatory mechanisms. *Am J Pathol* 2013, 182: 234-243

Misaka S, Yatabe J, Müller F, Takano K, Kawabe K, Gläser H, Yatabe MS, Onoue S, Werba JP, Watanabe H, Yamada S, Fromm MF, Kimura J. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2014, 95: 432-438

Kittel A, Müller F, König J, Mieth M, Sticht H, Zolk O, Kralj A, Heinrich MR, Fromm MF, Maas R. Alanine-glyoxylate aminotransferase 2 (AGXT2) polymorphisms have considerable impact on methylarginine and -aminoisobutyrate metabolism in healthy volunteers. *PLoS ONE* 2014, 9: e88544

Schächtele S, Tümena T, Gaßmann K-G, Fromm MF, Maas R. Implementation of warnings from dear doctor letters (Rote-Hand-Briefe): an analysis of medication data from a large cohort of elderly patients. *Dtsch Arztebl Int* 2014, 111: 255-263

Pfistermeister B, Saß A, Criegee-Rieck M, Bürkle T, Fromm MF, Maas R. Inconsistencies and misleading information in

officially approved prescribing information from three major drug markets. *Clin Pharmacol Ther* 2014, 96: 616-624

Internationale Zusammenarbeit

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

Prof. S. Misaka, Department of Pharmacology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima: Japan

Prof. S.R. Vasan, MD, Boston University School of Medicine, Boston: 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