

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 und Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen
- molekulare und klinische Charakterisierung von neuen kardiovaskulären Risikomarkern und Risikofaktoren
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen inklusive Metabolomics
- Arzneimitteltherapiesicherheit

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 25
• Ärzte: 3
• Wissenschaftler: 7
(davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 8

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Institutsdirektor im zweijährigen Wechsel mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Arzneistoffanalytik
- Durchführung von klinischen Studien
- Arzneimittelinformations-Service für Ärzte

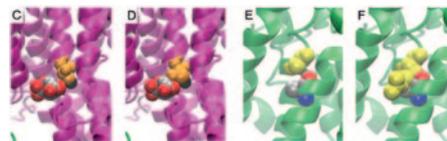
Forschung

Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie Ursachen interindividuell unterschiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. In Forschungsprojekten, die u. a. durch die DFG, die Deutsche Krebshilfe e.V. und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel und endogene Moleküle, Mechanismen von Arzneimit-

telwechselwirkungen, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), kardiovaskuläre Pharmakologie, Charakterisierung neuer Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO-) Stoffwechsels und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).

Molekulare Charakterisierung von Transportern und Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen

PI: Prof. Dr. J. König, Prof. Dr. M.F. Fromm
Transportproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion von Arzneimitteln. Durch gleichzeitig applizierte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe kann die transporter-vermittelte Aufnahme oder Elimination von Medikamenten beeinflusst werden. Dies führt zu veränderten Plasmakonzentrationen des betroffenen Arzneimittels und kann dessen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen modifizieren. Beispielsweise wurde mit *in vitro* Modellen die Bedeutung des in der luminalen Membran von proximalen Tubuluszellen der Niere exprimierten Effluxtransporters MATE1 für die renale Sekretion von Arzneimitteln (z. B. Memantin, Metformin) sowie von endogenen Biomarkern (Trimethylamin-N-oxid) charakterisiert. Des Weiteren wurde im Berichtszeitraum die funktionelle Bedeutung von Transportern für endogene Moleküle untersucht. So wurden funktionelle Konsequenzen von Mutationen im SLC13A5-Gen, kodierend für den Aufnahme-transporter NaCT (Na-gekoppelter Citrattransporter), untersucht. Dieser Transporter spielt eine entscheidende Rolle beim zellulären Energiehaushalt und bei der Gehirnentwicklung; Störungen seiner Transportfunktion führen zum Krankheitsbild der epileptischen Enzephalopathie.



Einfluss der T227M (C, D) und der G219R (E, F) Mutationen auf die Struktur des NaCT Transporters, der unter anderem für den Energiehaushalt und für die Gehirnentwicklung eine wichtige Rolle spielt (Wiedergabe mit Erlaubnis von Selch S et al, *Sci Rep.* 2018)

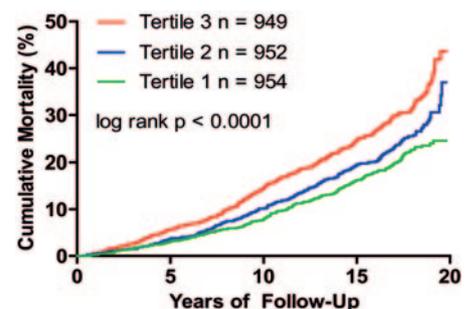
Molekulare und klinische Charakterisierung von neuen kardiovaskulären Risikomarkern und Risikofaktoren

PI: Prof. Dr. R. Maas
Ein Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der Identifikation und der experimentellen und klinischen Charakterisierung neuer kardiovaskulärer Risikomarker und Risikofaktoren als mögliche Ziele für therapeutische Interventionen. Aktuell untersucht die Arbeitsgruppe den Metabolismus bzw. Transport von Homoarginin,

Nitrat, β -Aminoisobuttersäure sowie der Methylarginine ADMA und SDMA. Langjährige Kooperationspartner sind hierbei die Medizinische Klinik 4, das Universitäts Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Dresden, das Institut für Epidemiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und die Framingham Heart Study (USA). Im Berichtszeitraum wurde unter anderem eine unabhängige Assoziation der von uns untersuchten Risikomarker ADMA, SDMA und Homoarginin mit der Einnahme bestimmter Medikamente identifiziert. Außerdem konnte der direkte Nachweis erbracht werden, dass der protektive Risikomarker Homoarginin ein Substrat der kationischen Aminosäuretransporter CAT1, CAT2A und CAT2B ist.

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen inklusive Metabolomics

PI: Dr. A. Gessner, Dr. V. Taudte
In der Analytikeinheit des Lehrstuhls werden sowohl Proben aus *in vitro* Untersuchungen als auch aus klinischen und großen epidemiologischen Studien (GCKD Studie, popgen) analysiert. Hierfür werden Analysemethoden (insbesondere mit LC/MS/MS) entwickelt, optimiert und validiert. Die Bandbreite der Analyten erstreckt sich von diversen Arzneistoffen, wie Pravastatin, Etoposid, Metformin, Clopidogrel und Trimethoprim, bis hin zu endogenen Substanzen, wie Argininderivaten, N¹-Methylnicotinamid, Trimethylamin-N-oxid (TMAO) und β -Aminoisobuttersäure. Im Jahr 2018 konnte das Methodenspektrum durch ein im Rahmen der DFG Forschungsgrößgeräteförderung erworbenes Massenspektrometer (Q Exactive Focus mit U-HPLC) auf die Bereiche targeted und untargeted Metabolomics erheblich erweitert werden. Die beschriebenen Methoden können im Rahmen von Kooperationen sowohl innerhalb der Medizinischen Fakultät und der FAU als auch bei externen Kooperationen genutzt werden.



Kaplan-Meier Kurve der Beziehung zwischen Tertile der Nitratkonzentration im Plasma und Mortalität (Tertile 1 = niedrige, Tertile 2 = mittlere, Tertile 3 = hohe Nitratkonzentration im Plasma; Wiedergabe mit Erlaubnis von Maas R et al, *J Am Heart Assoc.* 2017)

Arzneimitteltherapiesicherheit

PI: Prof. Dr. R. Maas, Prof. Dr. M.F. Fromm
Gemeinsam mit Prof. Dr. F. Dörje (Apotheke des UK Erlangen) wurde ein Projekt zur Etablierung von Maßnahmen zur Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in der Onkologie mit dem Fokus auf Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz durchgeführt.

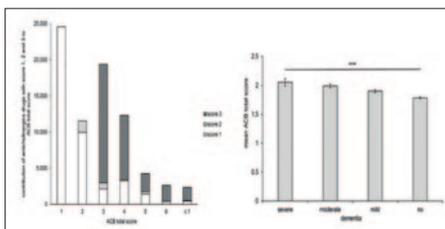
Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Ebenfalls wird gemeinsam mit der Apotheke des UK Erlangen in enger Kooperation mit dem Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC) sowie mit kooperierenden Praxen ein innovatives, dreijähriges Forschungsvorhaben im Bereich Versorgungsforschung / onkologische Patientenversorgung durchgeführt. Ziel ist es, die Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Behandlung mit neuen oralen Antitumor-Wirkstoffen weiter zu verbessern. Dazu läuft aktuell eine prospektive, randomisierte Untersuchung zur Förderung von Patientensicherheit, -wissen und -befinden durch klinisch pharmazeutische/klinisch pharmakologische Therapiebegleitung (AMBORA-Studie).

Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Des Weiteren werden in Kooperationsprojekten mit der Geriatrie in Bayern-Datenbank (GiB-DAT) Fragen der AMTS beim alten Patienten untersucht (z. B. Assoziation von anticholinerg Last und kognitiver Funktion beim älteren Menschen). Schließlich wurde in einem BMG-geförderten Verbundprojekt der bundeseinheitliche Medikationsplan in der Praxis erprobt (MMP16).

Der Lehrstuhl koordiniert zudem die Arbeitsgruppe „Mehrfachmedikation Arzneimitteltherapiesicherheit“ im Medical Valley EMN e.V. und beteiligt sich an CME-Fortbildungen für Ärzte zur Durchführung Klinischer Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten (GCP-Kurse).



Verteilung der anticholinergen Last beim älteren Patienten in 76.934 Patienten der GiB-DAT Datenbank (links) und Assoziation des Ausmaßes der anticholinergen Last mit der kognitiven Funktion (rechts; Wiedergabe mit Erlaubnis von Pfistermeister B et al, PLoS One 2017)

Lehre

Der Lehrstuhl beteiligt sich an der curricularen Lehre der Studiengänge Medizin, Zahnmedizin, Molekulare Medizin sowie Medical Process Ma-

nagement. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des vom Lehrstuhl koordinierten Querschnittsbereichs Q9 „Klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie“ gemeinsam mit mehreren Kliniken des UK Erlangen. Zusätzlich beteiligt sich der Lehrstuhl an der Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“. In einem Kooperationsprojekt mit der Technischen Universität München wurden zwei Onlinekurse zur Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen etabliert. Studierende der Pharmazie und der Medizin können am Institut einen Teil ihres Praktischen Jahres ableisten.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

von Loeffelholz C et al. The human longevity gene homolog INDY and interleukin-6 interact in hepatic lipid metabolism. *Hepatology*, 2017, 66: 616-630

Pfistermeister B, Tümena T, Gaßmann K-G, Maas R, Fromm MF. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLOS ONE*, 2017, 12: e0171353

Maas R, Xanthakis V, Göen T, Müller J, Schwedhelm E, Böger RH, Vasan RS. Plasma nitrate and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the community: The Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 18;6(11). pii: e006224

Müller F, Sharma A, König J, Fromm MF. Biomarkers for in vivo assessment of transporter function. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 246-277

Selch S, Chafai A, Sticht H, Birkenfeld AL, Fromm MF, König J. Analysis of naturally occurring mutations in the human uptake transporter NaCT important for bone and brain development and energy metabolism. *Sci Rep*, 2018, 8: 11330

Maas R, Mieth M, Titze SI, Hübner S, Fromm MF, Kielstein JT, Schmidt M, Köttgen A, Kronenberg F, Krane V, Hausknecht B, Eckard KU, Schneider MP. Drugs linked to plasma homoarginine in CKD patients – A cross-sectional analysis of the German Chronic Kidney Disease Cohort (GCKD). *Nephrol Dial Transplant*, 2018 Nov 23. doi: 10.1093/ndt/gfy342

Internationale Zusammenarbeit

Prof. L. Gustafsson, Karolinska Institutet, Stockholm: Schweden

Prof. J. Backman, Prof. M. Niemi, University of Helsinki, Helsinki: Finnland

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

Prof. R. Masereeuw, Utrecht University, Utrecht: Niederlande

Prof. A. Sparreboom, Ohio State University, Columbus, OH: USA