

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 91318522772
Fax: +49 9131 8522773
www.pharmakologie.med.fau.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: 26
- Ärzte: 2
 - Wissenschaftler: 12 (davon drittmittelfinanziert: 8)
 - 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 Deutsche Krebshilfe e.V., das BMBF, das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und die Wilhelm Sander-Stiftung gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel und endogene Moleküle, Mechanismen von Arzneimittelwechselwirkungen, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), kardiovaskuläre Pharmakologie, Charakterisierung neuer Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid- (NO-) Stoffwechsels

und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).

Molekulare Charakterisierung von Transporterproteinen für Arzneimittel und endogene Substanzen

PI: Prof. Dr. J. König, Prof. Dr. M.F. Fromm
Transporterproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion von endogenen Substanzen und von Arzneimitteln. Unter Verwendung eines mehrfachtransfizierten Zellmodells konnten wir zeigen, dass der Aufnahmetransporter OCT2, welcher in der sinusoidalen Membran proximaler Tubuluszellen der Niere exprimiert ist, zusammen mit dem Exportprotein MATE1 in der luminalen Membran den gerichteten Transport des Anticholinergikums Tropicium vermittelt. Transportproteine spielen auch eine wichtige Rolle beim renalen Handling von Argininmetaboliten. So konnten das Urämietoxin asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und der strukturell verwandte kardioprotektive Biomarker L-Homoarginin als Substrate des renalen Transportproteins OATP4C1 charakterisiert werden. Unter Verwendung eines doppelt-transfizierten Zellmodells konnten wir weiter zeigen, dass OATP4C1 zusammen mit der apikal lokalisierten Exportpumpe P-Glykoprotein den gerichteten Transport dieser Argininmetabolite vermitteln kann. Gefördert durch die Wilhelm Sander-Stiftung wurde ein Projekt zur Charakterisierung einer Transportervariante (Ct-OATP1B3 = cancertype-OATP1B3), welche vor allem in Tumorgewebe exprimiert wird. In diesem Projekt konnten wir zeigen, dass das Ct-OATP1B3-Protein in intrazellulären Vesikeln lokalisiert ist und dort zur Sequestrierung und damit Inaktivierung von Chemotherapeutika beiträgt.

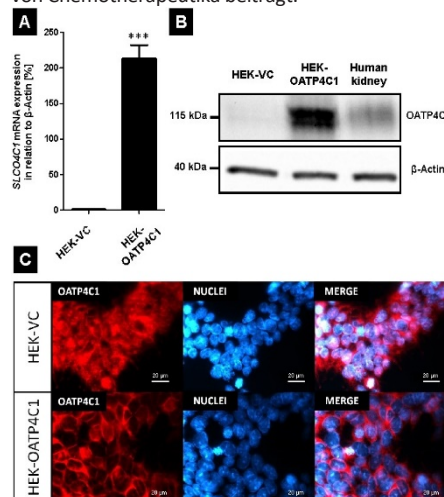


Abb. 1: Charakterisierung von HEK293 Zellen, die stabil mit dem renalen Transportprotein OATP4C1 transfiziert wurden (Wiedergabe mit Erlaubnis von Taghikhani E et al, PlosOne 2019)

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, γ -Aminoisobuttersäure sowie der Methylarginine ADMA und SDMA. Langjährige Kooperationspartner sind hierbei die Medizinische Klinik 4, das Universitäts GefäßCentrum des Universitätsklinikums Dresden und das Institut für Epidemiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Im Berichtszeitraum wurden unter anderem erstmals Referenzwerte für die neuen Biomarker N^ε-Acetyllysin und Trimethylamin-N-oxid (TMAO) etabliert. Zusammen mit der Medizinischen Fakultät hat die FAU die Forschungen 2020 mit einem neuen Gas-Chromatographie / Massenspektrometer unterstützt.

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen inklusive Metabolomics

PI: Dr. A. Gessner, Dr. V. Taudte
In der Massenspektrometrie-Einheit 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), N^ε-Acetyllysin und γ -Aminoisobuttersäure. Kürzlich konnte das Methodenspektrum durch ein im Rahmen der DFG Forschungsgrößergeräteförderung erworbenes Massenspektrometer (Q Exactive Focus mit UHPLC) 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.

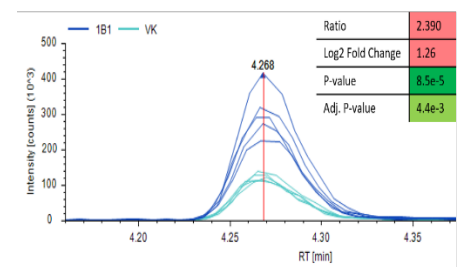


Abb. 2: Metabolom-Analyse von HEK-OATP1B1- und HEK-Kontrollzellen. Die intrazelluläre Konzentration eines der detektierten endogenen Moleküle liegt signifikant höher in den den Aufnahmetransporter OATP1B1 exprimierenden Zellen (dunkelblau) im Vergleich zu den Kontrollzellen (hellblau)

Arzneimitteltherapiesicherheit

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

Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Gemeinsam mit der Apotheke des UK Erlangen (Prof. Dr. F. Dörje) wurde 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 (AMBORA Studie). In dieser prospektiven, randomisierten Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass durch eine intensivierete klinisch pharmakologische/pharmazeutische Therapiebegleitung Patientensicherheit, -wissen und -befinden erheblich verbessert werden können.

Förderung: BMG

In einem von der Klinischen Pharmakologie in Erlangen koordinierten Projekt wird an einem Klinikum der Schwerpunktversorgung ein „AMTS-Stewardship“ als stationsübergreifender Prozess zur nachhaltigen und effizienten Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) implementiert und evaluiert.

Förderung: BMBF

Der alle vier Konsortien der Medizininformatik-Initiative umfassende Use Case „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken (POLAR)“ hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der Medizininformatik-Initiative (MII) einen Beitrag zur Detektion von Gesundheitsrisiken bei Patienten mit Polymedikation zu leisten. Die Klinische Pharmakologie in Erlangen koordiniert die Arbeiten der Pharmakologie-/Pharmazie-Arbeitspakete von POLAR.

Der Lehrstuhl beteiligt sich an CME-Fortbildungen für Ärzte zur Durchführung Klinischer Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten des Centers of Clinical Studies (CCS GCP-Kurse).

Lehre

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

Gessner A, König J, Fromm MF. Clinical aspects of transporter-mediated drug-drug interactions. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105: 1386-1394

Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New oral anti-cancer drugs and medication safety. Dtsch

Arztebl Int, 2019, 116: 775-782

Gessner A, Mieth M, Auge D, Chafai A, Müller F, Fromm MF, Maas R. Establishment of reference values for the lysine acetylation marker N^ε-acetyllysine in small volume human plasma samples by a multi-target LC-MS/MS method. Amino Acids, 2019, 51: 1259-1271

Taghikhani E, Maas R, Taudte RV, Gessner A, Fromm MF, König J. Vectorial transport of the arginine derivatives asymmetric dimethylarginine (ADMA) and L-homoarginine by OATP4C1 and P-glycoprotein studied in double-transfected MDCK cells. Amino Acids, 2020, 52: 975-985

Gessner A, di Giuseppe R, Koch M, Fromm MF, Lieb W, Maas R. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) determined by LC-MS/MS: distribution and correlates in the population-based PopGen cohort. Clin Chem Lab Med, 2020, 58: 733-740

Wiebe ST, Giessmann T, Hohl K, Schmidt-Gerets S, Huel E, Jambrecina A, Bader K, Ishiguro N, Taub ME, Sharma A, Ebner T, Mikus G, Fromm MF, Müller F, Stopfer P Validation of a drug transporter probe cocktail using the prototypical inhibitors rifampin, probenecid, verapamil, and cimetidine. Clin Pharmacokinet, 2020, 59: 1627-1639

Internationale Zusammenarbeit

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

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

Prof. S. Misaka, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan,

Prof. R.L. Woosley, The University of Arizona, Phoenix, USA,

Dr. J.A. Zerillo, Harvard Medical School, Boston, USA