

Das Institut für Pharmakologie ist Teil des *Center of Drug Absorption and Transport (C_DAT; Felix-Hausdorff-Str. 3)*, ein technisch hervorragend ausgestatteter Forschungsbau. Hier arbeiten verschiedene Gruppen der Pharmazie und der Pharmakologie interfakultär zusammen, wobei als verbindendes Element die Mechanismen des Arzneistoff-Transports über biologische Membranen erforscht werden.

Organischer Kationentransporter OCT1: von Proteinstruktur zu klinischer Relevanz

OCT1 ist stark und fast ausschließlich in der sinusoidalen Membran menschlicher Hepatozyten exprimiert. OCT1 ist genetisch variabel. Neun Prozent der deutschen Bevölkerung haben daher eine deutlich reduzierte OCT1 Aktivität (sogenannte *Poor OCT1 Transporter*).

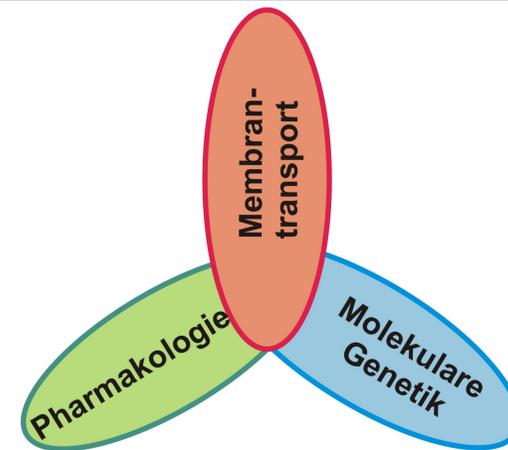
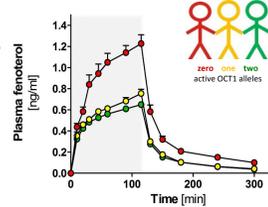
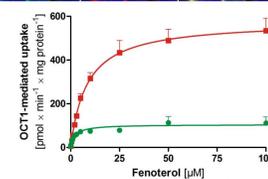
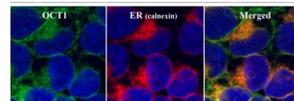
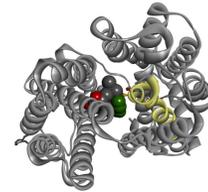
OCT1 ist polyspezifisch und transportiert Medikamente mit deutlich unterschiedlichen chemischen Strukturen, wie z.B. Tramadol, Fenoterol, Sumatriptan, Morphin und Metformin. Poor OCT1 Transporter haben erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Medikamente, die häufig in verändertem Wirkungs- oder Toxizitätsprofil resultieren.

Aktuell arbeiten wir an:

- Identifizierung weiterer Medikamente als OCT1 Substrate
- Identifizierung endogener Substanzen als OCT1 Substrate
- Verständnis der Struktur-Funktions-Eigenschaften, die die Polyspezifität von OCT1 ermöglichen

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Mladen Tzvetkov : mladen.tzvetkov@med.uni-greifswald.de



Methoden

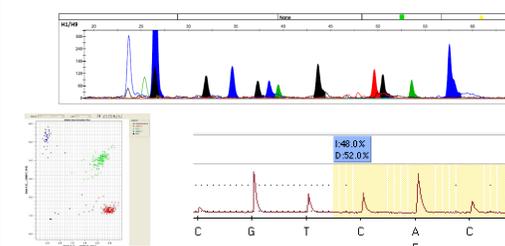
- Transportmodelle (*in vitro/ ex vivo*)
- Quantitative Arzneistoffanalytik
- Genomics/Proteomics (moderne Verfahren zur Analyse der Gen- und Proteinexpression)
- Genotypisierungen, Methylierungsanalysen (inklusive *Next Generation Sequencing*)
- Konfokale Immunfluoreszenz-Mikroskopie
- Funktionsassays der Thrombozytenfunktion

Pharmakogenetik: von Grundlagenforschung zu regionaler Patientenversorgung

Das Erbgut zweier nicht-verwandter Individuen unterscheidet sich an ca. 15 Mio. Positionen (Basen). Diese natürlich vorkommenden genetischen Variationen können die Metabolisierung und Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen. Besseres Verstehen der Auswirkungen dieser genetischen Variabilität wird es uns ermöglichen die Arzneimitteltherapie zu personalisieren.

Unsere Ziele sind:

- genetische Varianten schnell und zuverlässig zu bestimmen
- Auswirkungen dieser Varianten auf Arzneimittelwirkung zu erforschen
- Effekte dieser Varianten auf Proteinstruktur und -funktion zu verstehen
- Darauf basierend die Arzneimitteltherapie anzupassen



Pharmacogenetics		
basic research	translation	implementation
<ul style="list-style-type: none"> • Understanding structure-function relationships in OCT1 • Substrate-specific effects of common OCT1 polymorphisms • Identifying endogenous substrates of OCT1 • Novel models for functional characterization of genetic variants 	<ul style="list-style-type: none"> • Studies in C_DAT • Clinical studies in healthy volunteers • SHIP-based studies • OCT1 and peripheral serotonin • OCT1 and fatty liver • Identification of novel biomarkers for PGx • Drug-Drug-Gene interaction • Studies with Community Medicine • RCT for benefit of PGx in outpatient care 	<ul style="list-style-type: none"> • Introduction of PGx analytics in the UMG • First PGx, then other relevant genes • First for UMG patients, later for the whole region • Developing novel genotyping techniques to enable Point-of-Care analyses • Teaching PGx to medical, pharmaceutical, and biology students

Ongoing research is shown in black
Projects planned in the future are shown in gray

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Mladen Tzvetkov: mladen.tzvetkov@med.uni-greifswald.de

Transporter in speziellen Kompartimenten

Neben pharmakokinetisch wichtigen Organen wie Darm, Leber und Niere sind auch andere Gewebe und Zellen, wie Blutzellen, das ZNS oder Muskelzellen im Hinblick auf Aufnahme- (SLC-Proteine) und Effluxtransporter (ABC-Proteine) interessant. Diese Strukturen können dabei Ort erwünschter und unerwünschter Arzneimittelwirkungen sein (Beispiel: Statin-induzierte Myopathie).

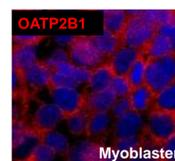
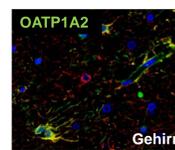
Darüber hinaus sind viele dieser Transporter in physiologische Prozesse, z.B. den Transport von Signalmolekülen wie cAMP/cGMP involviert. Hier konnten wir z.B. zeigen, dass MRP4 (ABCC4) über den Transport mehrerer Signalmoleküle die Thrombozytenfunktion beeinflusst.

Neben der pharmakologischen und physiologischen Bedeutung dieser Transporter, interessieren wir uns zudem auch für deren Regulation, die neben der Transkription auch durch Modulation der zellulären Lokalisation dieser Proteine erfolgen kann.

Ansprechpartner:

PD Dr. Markus Grube: markus.grube@med.uni-greifswald.de

Prof. Dr. Gabriele Jedlitschky: gabriele.jedlitschky@med.uni-greifswald.de



DoktorandInnen am Institut

sollten Interesse haben an:

- Experimenteller Arbeit im Labor
- Selbstständiger wissenschaftlicher Arbeit in einem interdisziplinären Team
- Freude an wissenschaftlicher Diskussion (auch auf internationalen Kongressen)

Aktuelle Publikationen

Specific inhibition of the transporter MRP4/ABCC4 affects multiple signaling pathways and thrombus formation in human platelets. Wolf *et al.* Haematologica. 2022

Isobutyrylcarnitine as a Biomarker of OCT1 Activity and Interspecies Differences in its Membrane Transport Jensen *et al.*, Frontiers in Pharmacology 2021

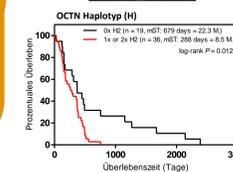
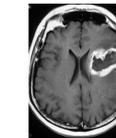
Differences in Metformin and Thiamine Uptake between Human and Mouse Organic Cation Transporter 1: Structural Determinants and Potential Consequences for Intrahepatic Concentrations Meyer *et al.* DMD 2020

L-Carnitine-Mediated Tumor Cell Protection and Poor Patient Survival Associated with OCTN2 Overexpression in Glioblastoma Multiforme. Fink *et al.* Clin. Cancer Res. 2019

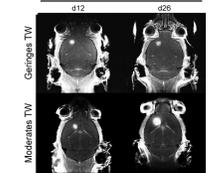
Increased Systemic Exposure and Stronger Cardiovascular and Metabolic Adverse Reactions to Fenoterol in Individuals with Heritable OCT1 Deficiency. Tzvetkov *et al.* Clin Pharmacol Ther. 2018

OATP1A2 and OATP2B1 Are Interacting with Dopamine-Receptor Agonists and Antagonists. Schäfer *et al.* Mol. Pharmaceutics 2020

Tumorbiologie



Orthotopes Glioblastom-Mausmodell



Glioblastome gehören zu den heimtückischsten Tumoren des ZNS. Trotz einer multimodalen Therapie beträgt die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung nur etwa ein Jahr. Neben operativer Entfernung wird auch eine Radiochemotherapie zur Behandlung eingesetzt, wobei die Erfolge stark schwanken und es bei nahezu allen Patienten zu einem Rezidiv kommt. Daher ist es unser Ziel in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie (Leitung Prof. Dr. Henry Schroeder) zugrunde liegende Resistenzmechanismen sowie neue Angriffspunkte für eine Therapie maligner Gliome zu entschlüsseln. Thematisch beschäftigen wir uns insbesondere mit Transportproteinen wie bspw. dem Carnitin-Transporter OCTN2 und assoziierten Stoffwechselwegen. Daneben stehen Untersuchungen zur Blut-Hirntumorschranke und Tumorstammzellen und deren Bedeutung für die Therapieresistenz im Fokus unserer Forschung.

Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Sandra Bien-Möller (sandra.bien@med.uni-greifswald.de)