

Jonas A Blöcher<sup>1</sup>, Marleen J. Meyer-Tönnies<sup>2</sup>, Vincent Rönnpagel<sup>2</sup>, Jonas Bethmann<sup>2</sup>, Felix Morof<sup>2</sup>, Stefan Engeli<sup>1</sup>, Mladen V Tzvetkov<sup>2</sup>

Institut für Pharmakologie, <sup>1</sup>Abteilung Klinische Pharmakologie, <sup>2</sup>Abteilung Allgemeine Pharmakologie Universitätsmedizin Greifswald

## Hintergrund

- Berberin:** Berberin ist ein pflanzliches Nahrungsergänzungsmittel und wird aus verschiedenen Pflanzen der *Berberis*-Familie gewonnen. Berberin werden blutzucker-, lipid-, und blutdrucksenkende Eigenschaften nachgesagt. Metabolisiert wird Berberin im menschlichen Körper durch das Enzym CYP2D6, die Aufnahme in die Leber erfolgt durch das Transportprotein OCT1.
- OCT1:** Der Organische Kationentransporter 1 (OCT1) ist ein Transportprotein, welches für den Transport von verschiedensten Stoffen aus dem Blut in die Hepatozyten zuständig ist. In der Bevölkerung kommen mehrere genetische Varianten vor, die die Transportaktivität beeinflussen (Abb.1).
- Ziel:** In diesem Projekt sollte untersucht werden, ob sich Berberin aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und seiner guten Verträglichkeit als Referenzsubstrat zur Untersuchung der OCT1-Aktivität im Menschen eignet.

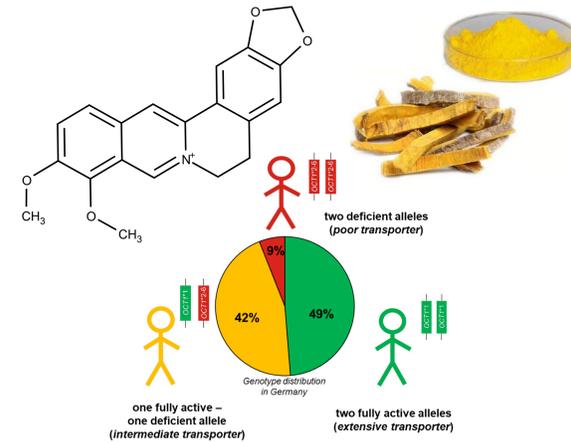


Abb. 1. OBEN: Strukturformel und natürliches Berberin UNTEN: schematische Darstellung der OCT1-Allelverteilung und Eingruppierung in OCT1-Extensive- Intermediate- und Poor-Transporter.

## Schritte

- in vitro:** Berberin wird über OCT1 in die Hepatozyten transportiert. Dies ist aus der Literatur bekannt<sup>1</sup> und sollte nun nochmal in einem Transportexperiment nachgewiesen werden. Hierfür wurden OCT1-überexprimierende- und Kontroll-HEK-293 Zellen verwendet. Diese wurden mit Berberin in definierter Konzentration und für definierte Zeit inkubiert und danach wurde die intrazelluläre Berberinkonzentration mittels HPLC-MS/MS gemessen.
- Maus:** Um erste Informationen über den Berberintransport durch OCT1 in vivo zu bekommen, wurde in einem Perfusionsversuch der Berberintransport in Lebern von Wildtyp- und OCT1-Knockout-Mäuse untersucht.
- Mensch:** In der BERKI-1 Studie wurde an 44 gesunden Freiwilligen untersucht, welchen Einfluss genetische Varianten von OCT1 und CYP2D6 auf die Plasmakonzentration und die pharmakokinetischen Parameter von Berberin haben.

## Ergebnisse

### Zellkultur – Berberintransport in vitro

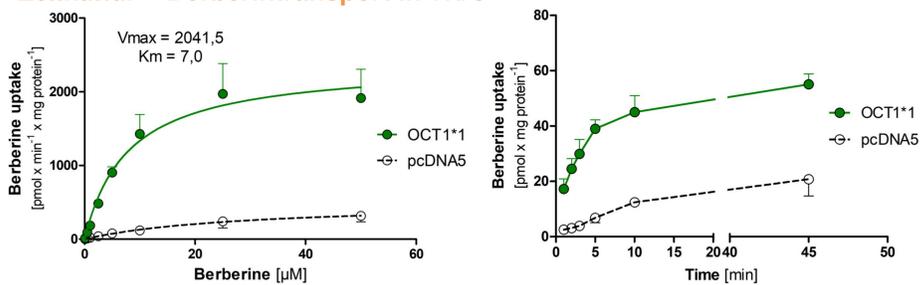


Abb. 2. (A): Konzentrationsabhängigkeit (KA, links) und Zeitabhängigkeit (ZA, rechts) der Berberinaufnahme. Die OCT1-überexprimierenden Zellen zeigten eine bis zu 10-fach höhere intrazelluläre Berberinkonzentration als die Kontrollzellen. Gemessen wurde nach 2 Minuten Transport (KA) beziehungsweise mit einer Konzentration von 0,1 µM Berberin in der Stammlösung (ZA). Diese Ergebnisse bestätigen die Literaturdaten.

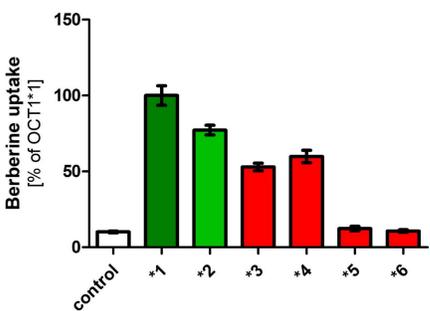


Abb. 3: Berberintransport durch verschiedene OCT1-Allelvarianten  
OCT1\*1 zeigt eine 10-fach höhere intrazelluläre Berberinkonzentration nach 2 Minuten. Die Varianten OCT1\*3 und OCT1\*4 zeigten etwa 50% der Aktivität von OCT1\*1, OCT1\*5 und OCT1\*6 zeigten eine identische Aufnahme wie die Kontrollzellen, sind nahezu nicht mehr aktiv. Menschen, die homozygote / heterozygote Träger der Allelvarianten OCT1\*3, \*4, \*5, oder \*6 sind, werden als OCT1-Poor- bzw. OCT1-Intermediate-Transporter bezeichnet.

### Maus – Berberintransport in vivo

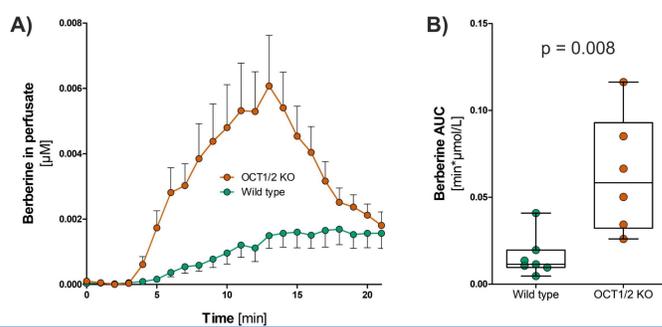


Abb. 4: Perfusionsversuch an Mäuselebern.  
Bei den OCT1-Knockout-Mäusen zeigte sich im Perfusat (nach Leberpassage) eine deutlich höhere Berberinkonzentration, was auf einen geringen Transport in die Hepatozyten schließen lässt.

### BERKI-1-Studie – Einfluss des OCT1 und CYP2D6 Genotyps auf die Berberinkinetik beim Menschen

**Aufbau:** Wir untersuchten OCT1-Poor-Transporter (n=10, 6/4 m/w), CYP2D6 Poor Metabolizer (n=11, 4/7 m/w) und eine Gruppe mit auf die anderen Teilnehmer\*innen gematchten Wildtyp-Proband\*innen (n=21, 10/11 m/w.). Die Teilnehmenden nahmen 1000 mg Berberin ein und über einen Zeitraum von 48 h wurden regelmäßig Blutproben gesammelt.

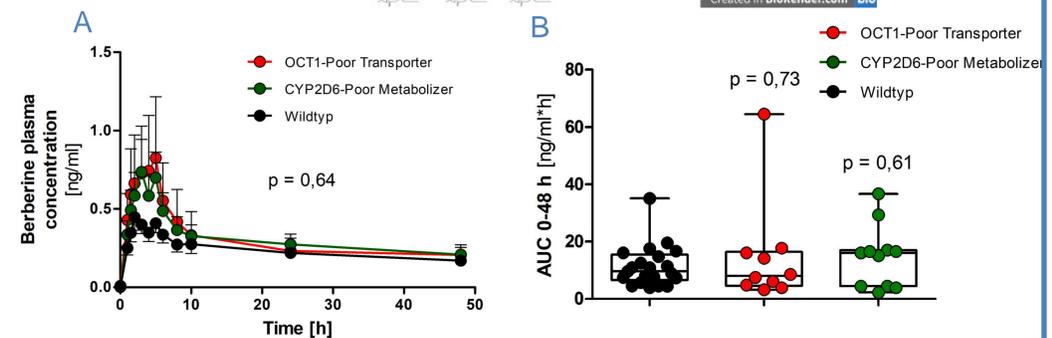
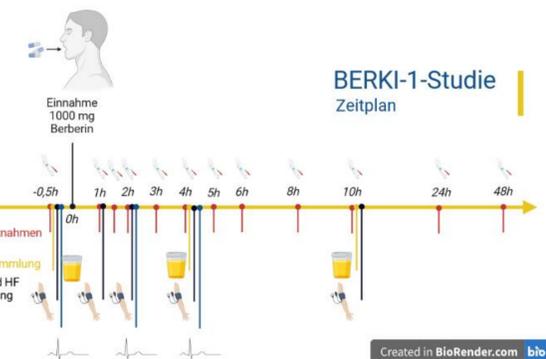


Abb. 5 Effekte der OCT1 und CYP2D6 Genotypen auf den Plasmaspiegel von Berberin  
(A) Beim Vergleich der drei Genotypen zeigte sich ein Trend zu höheren Plasmakonzentration bei OCT1-Poor-Transportern und CYP2D6 Poor Metabolizern. Aufgrund der kleinen Fallzahl und der großen Standardabweichungen war der Unterschied nicht signifikant.  
(B) Beim Vergleich der AUC zeigte sich kein Unterschied zwischen den drei Gruppen.  
(C) Beim Vergleich von Männern und Frauen zeigten die Frauen deutlich höhere Berberinkonzentrationen.  
(D) Auch der Vergleich der AUC der Männer und Frauen zeigte eine deutlich höhere AUC der Frauen.

Der Blutdruck und die Herzfrequenz zeigten eine Absenkung 1h nach Einnahme, was aber vermutlich auf die nach der Einnahme verordnete Bettruhe der Teilnehmenden zurückzuführen ist. Im EKG zeigten sich keine Unterschiede nach Einnahme von Berberin.

## Schlussfolgerungen

- OCT1 transportiert Berberin in vivo sehr effizient nach intrazellulär
- Menschen mit einer genetisch bedingten OCT1-Defizienz zeigen keine höhere Berberinkonzentration im Blut. Es muss also noch weitere Transporter geben, welche Berberin nach intrazellulär transportieren.
- Das biologische Geschlecht hat einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Berberin

