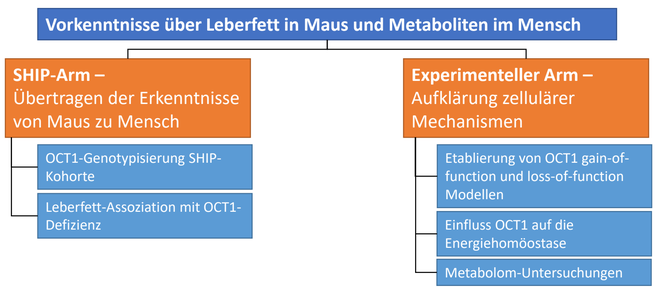
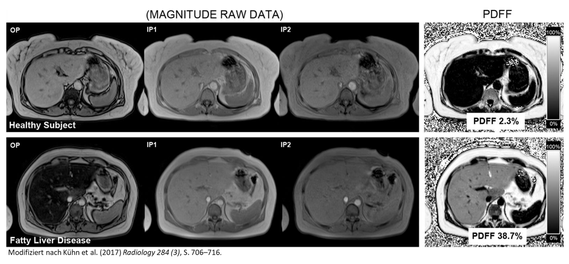
Institut für Pharmakologie

Projekte der Doktoranden

Einfluss von OCT1 auf den zellulären Metabolismus und das Risiko von Fettleber.

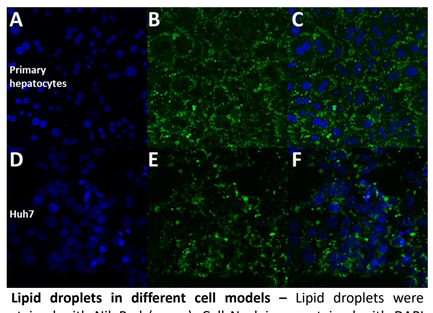


SHIP-Analysen: In Deutschland sind 9% der Menschen OCT1-defizient. Das nutze ich, um Erkenntnisse von knock-out Mäusen auf den Mensch zu übertragen. Dazu assoziiere ich mittels MRT quantifiziertes Leberfett mit der Anzahl aktiver OCT1-Allele.



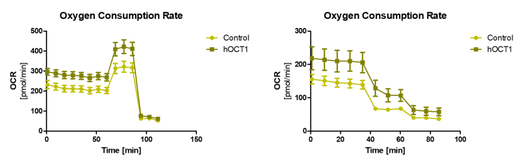
Modifiziert nach Kühn et al. (2017) *Radiology 284 (3)*, S. 706–716.

Metabolom-Untersuchungen: Ein Einfluss von OCT1 auf Isobutyryl-Carnitin (IBC) im Blut ist bereits festgestellt worden. Außerdem ist OCT1 ein Thiamin-Transporter. Ich führe Metabolom-Untersuchungen an Thiamin-abhängigen Stoffwechselwegen durch, um diesen Zusammenhang aufzuklären.



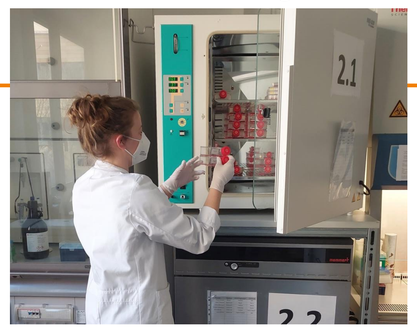
Lipid droplets in different cell models – Lipid droplets were stained with NileRed (green), Cell Nuclei were stained with DAPI (blue).

Einfluss auf die Energiehomöstase: Um Veränderung im Metabolismus aufzuklären, verwende ich die Seahorse-Technologie. Dabei analysiere ich, welche Energielieferanten bevorzugt umgesetzt werden und das Verhältnis zwischen anaerober und aerober Energiegewinnung. Außerdem betrachte ich Veränderungen im Fettgehalt der Zellen.

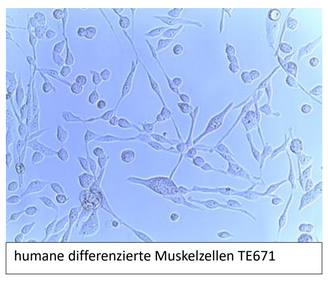


Oxygen consumption rate (OCR) in HEK293 cells expressing hOCT1 and control – Control cells were transfected with pcDNA5. **A** – Determination of maximal Respiration **B** – Determination of ATP-coupled respiration.

Ansprechpartnerin: **Anna Böhme, annaklara.boehme@med.uni-greifswald.de**

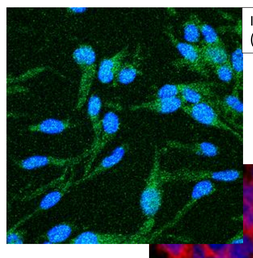


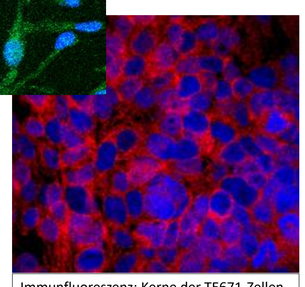
Transmembranäre Transporter in Muskelzellen: Bedeutung bei Statin-induzierter Myopathie


humane differenzierte Muskelzellen TE671

Statine

Statine senken durch Inhibition der HMG-CoA-Reduktase die Cholesterol-Synthese und dienen somit der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. 5-15% der PatientInnen leiden unter der Behandlung an Myalgien.
Entscheidend für die Genese dieser Prozesse ist die Statin-Konzentration in den Skelettmuskelzellen. Transmembranäre Transporter auf den Muskelzellen beeinflussen die Konzentration durch Aufnahme und Abgabe der Medikamente.

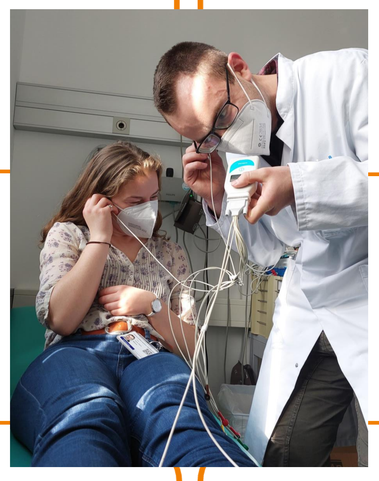

IF: Kerne der TE671-Zellen (*blau*), MYH2 (grün)


Immunfluoreszenz; Kerne der TE671-Zellen (*blau*), transmembranärer Transporter OATP2B1 (*rot*)

Methodik

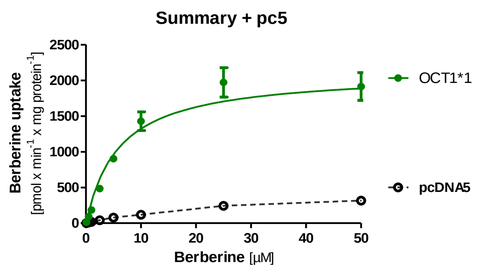
Ziel der Forschungsarbeit ist es, die Statin-Transporter auf den Myozyten zu charakterisieren, die zelluläre Statin-Akkumulation zu beschreiben und die Genese ihrer myotoxischen Wirkung näher zu verstehen.
Mittels Western Blot, Real-Time-PCR und Immunfluoreszenz konnte die Expression relevanter Transporter auf der humanen Muskelzelllinie TE671 und in humanen Muskelproben bereits bestimmt werden. Die intrazelluläre Akkumulation von Statinen wird zurzeit in Transportversuchen und demnächst via HPLC-MS/MS untersucht. Durch Knock-Out ausgewählter Proteine mit der CRISPR-Cas9-Methode soll ihre Bedeutung für den Transport der Statine hinreichend geklärt werden.

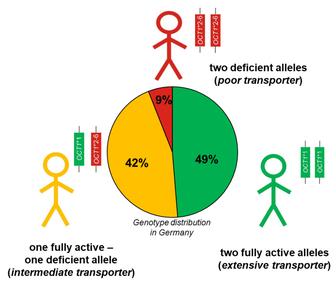
Ansprechpartnerin:
Annika Hafkemeyer, annika.hafkemeyer@med.uni-greifswald.de



Pharmakokinetische Eigenschaften von Berberin im Menschen in Abhängigkeit des OCT1-Genotypes

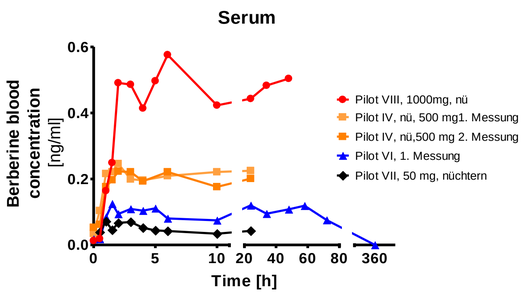
Quelle: www.amazon.de



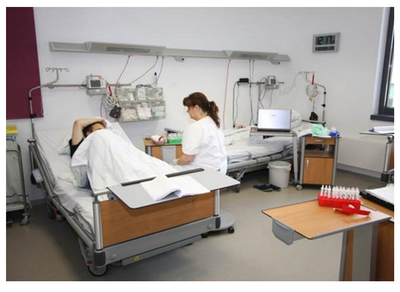


Teil 1: Zellkultur: Um nachzuweisen, dass Berberin ein Substrat des OCT1-Transporters ist, wurden Zellkulturversuche mit HEK293-Zellen durchgeführt, die den Transporter verstärkt exprimieren. Hier konnte gezeigt werden, dass Berberin von OCT1-überexprimierenden Zellen deutlich stärker aufgenommen wird als von den Kontrollzellen ohne OCT1.

Teil 2: Datenbank: Die klinische Studie soll in Abhängigkeit des OCT1-Genotypes durchgeführt werden. Um eine ausreichende Anzahl von Probanden mit relevanten Genotypen zu finden, wurde eine große Rekrutierung gestartet und bisher knapp 300 Probanden rekrutiert, aufgenommen und genotypisiert. Geplant sind mindestens weitere 300 Menschen



Teil 3: klinische Studie: Aus der Datenbank sollen Teilnehmer*innen für eine klinische Studie mit Berberin eingeladen werden, um dessen pharmakokinetische Eigenschaften im Menschen zu bestimmen. Dabei soll verglichen werden, ob pharmakokinetische Unterschiede für Berberin zwischen Menschen mit den Phänotypen „OCT1 Extensive Transorter“ und „OCT1 Poor Transporter“ bestehen.

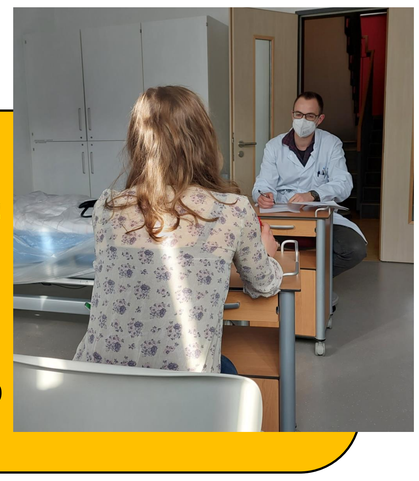


Ansprechpartner: **Jonas Blöcher, jonas.bloecher@med.uni-greifswald.de**

Unsere Probandendatenbank

Wir suchen weiterhin Proband*innen!!

Was erwartet Euch? Eine Anamnese, ein EKG und eine Blutentnahme von etwa 40 ml Blut. Die Dauer beträgt insgesamt
etwa 45 Minuten.



Voraussetzungen:

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren, kaukasische Abstammung
- keine schwerwiegende chronische Erkrankung
- keine Schwangerschaft bekannt
- Einnahme von weniger als 3 Arzneimitteln regelmäßig
- Geimpft gegen COVID-19 oder genesen von einer COVID-19 Erkrankung (2G)

Was passiert mit der Blutprobe? Wir werden eine **Genotypisierung** vornehmen und Eure genetische Ausstattung **von verschiedenen, am Arzneimittelstoffwechsel beteiligten, Molekülen** untersuchen. Mit diesen Informationen erstellen wir **eine Datenbank**, aus der wir Proband*innen gezielt nach ihrem Genotyp zur Teilnahme an zukünftigen Studien einladen können. Die Teilnahme an zukünftigen Studien ist freiwillig!

Aufwandsentschädigung: 20€

Interesse? Fragen? Dann meldet Euch unter *cdat-probanden@med.uni-greifswald.de* (oder über den QR-Code)
Hier können Fragen geklärt, die Voraussetzungen überprüft und ein Termin vereinbart werden!

SCAN ME

Ansprechpartner: **Prof. Mladen Tzvetkov (mladen.tzvetkov@med.uni-greifswald.de); Prof. Stefan Engeli (stefan.engeli@med.uni-greifswald.de)**