



## Research Project

# Untersuchungen zur Rolle des Arzneimitteltransporters OATP1B3 pankreatischen Wirkung von CCK-8 und Sulfonylharnstoffen

### Third-party funded project

**Project title** Untersuchungen zur Rolle des Arzneimitteltransporters OATP1B3 pankreatischen Wirkung von CCK-8 und Sulfonylharnstoffen

**Principal Investigator(s)** Meyer zu Schwabedissen, Henriette ;

**Organisation / Research unit**

Departement Pharmazeutische Wissenschaften / Biopharmacy (Meyer zu Schwabedissen)

**Department**

**Project start** 01.03.2013

**Probable end** 31.12.2015

**Status** Completed

Membranständige Transportproteine, welche die zelluläre Aufnahme vermitteln, spielen eine entscheidende Rolle in der Kontrolle der intrazellulären Verfügbarkeit ihrer Substrate, und können so die Wirkungen dieser ausschlaggebend beeinflussen. Eine Familie von Aufnahmetransportern ist die der *Organic Anion Transporting Polypeptides*. Im Mittelpunkt pharmakologischer Forschung stehen die beiden Mitglieder der OATP1B-Subfamilie, welche eine Vielzahl von Arzneimitteln als Substrate erkennt. In Vorarbeiten zu diesem Antrag konnte die Expression des Aufnahmetransporters OATP1B3 in den Insulinproduzierenden Inselzellen des humanen Pankreas nachgewiesen werden. In Assoziation mit der vorhergehenden Beschreibung des intestinal gebildeten Inkretins Choleystokinin-8 (CCK-8) als spezifisches endogenes Substrat und dem Nachweis der Interaktion von Sulfonylharnstoffen mit OATP1B3 stellt sich nun die Frage nach der Rolle dieses Aufnahmetransporters in der Physiologie und Pharmakologie des humanen Pankreas. Um dieser Frage nachzugehen soll ein glukose-sensitives insulinproduzierendes OATP1B3-überexprimierendes Zellmodell etabliert und nachfolgend funktionell charakterisiert werden. Betrachtet wird der Einfluss des Transportproteins auf die zellulären Effekte des CCK-8 sowie der Sulfonylharnstoffe. Im Mittelpunkt der *in vitro* Untersuchungen steht der Einfluss auf die insulinotrope Wirkung dieser endogenen bzw. exogenen Substanzen, sowie die mögliche Interaktion von Sulfonylharnstoffen mit der physiologischen Wirkung des CCK-8. Neben diesen zellulären Effekten soll auch der direkte Transport der Sulfonylharnstoffe durch OATP1B3 nachgewiesen werden. Grundlage eines translationalen Ansatzes ist die Tatsache, dass in vorhergehenden Untersuchungen häufig auftretende genetische Varianten mit funktioneller Relevanz identifiziert wurden. Im Rahmen einer Studie an gesunden Probanden soll der Einfluss dieser auf die CCK-8 Effekte *in vivo* untersucht werden. Hierzu wird eine zweiarmlige Studie durchgeführt. In der ersten Studienphase soll der Einfluss der genetischen Varianten des Transporters auf die systemische Verfügbarkeit intestinal gebildeten CCK-8 nach Einnahme einer standardisierten Mahlzeit erfasst werden. Von Bedeutung scheint hier die zusätzliche hepatische Expression des Transportproteins, welche Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit des CCK-8 haben könnte. In der zweiten Studienphase soll der Einfluss genetischer Varianten des OATP1B3 auf die insulinotrope Wirkung des CCK-8 in den gesunden Probanden untersucht werden, dies erfolgt nach Einnahme von 75g Glukose. Bestimmt werden soll nicht nur der Spiegel des CCK-8, sondern auch die Spiegel des Insulins und weitere regulative Hormone des Glukosehaushaltes. Das Studienprotokoll wurde durch das lokale Ethikkomitee positiv begutachtet. Die Durchführung der Studie erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Pharmakologie der Universitätsmedizin Greifswald.

**Financed by**

Foreign Governmental Research Agencies

## Add publication

### Published results

2236790, Meyer Zu Schwabedissen, Henriette E; Boettcher, Kerstin; Steiner, Tobias; Schwarz, Ute I; Keiser, Markus; Kroemer, Heyo K; Siegmund, Werner, OATP1B3 is expressed in pancreatic  $\beta$ -islet cells and enhances the insulinotropic effect of the sulfonylurea derivative glibenclamide, 0012-1797, Diabetes, Publication: JournalArticle (Originalarbeit in einer wissenschaftlichen Zeitschrift)

3884721, Kim, M.; Deacon, P.; Tirona, RG.; Kim, RB.; Pin, CL.; Meyer zu Schwabedissen, HE.; Wang, R.; Schwarz, Ul., Characterization of OATP1B3 and OATP2B1 transporter expression in the islet of the adult human pancreas, 1432-119X, Histochemistry and Cell Biology, Publication: JournalArticle (Originalarbeit in einer wissenschaftlichen Zeitschrift)

## Add documents

## Specify cooperation partners