



Organische Kationentransporter: Erforschung der Struktur ermöglicht gezielte Entwicklung neuer Medikamente

(Wien, 30-11-2022) Monoamine sind Botenstoffe des zentralen und peripheren Nervensystems und dienen auch der Signalübertragung zwischen Zellen und Gehirn. Nach dieser Übertragung werden sie durch Transporter wieder in die Zellen aufgenommen. Während die spezifischen Monoamintransporter bereits gut untersucht sind, weiß man noch nicht genügend über die organischen Kationentransporter, die Monoamine mit hoher Kapazität transportieren können. Ein Forschungsteam um Julian Maier unter Leitung von Harald Sitte vom Institut für Pharmakologie der MedUni Wien konnte nun die Struktur eines bisher wenig erforschten Kationentransporters darstellen und untersuchte außerdem Mutationen, die bei neuropsychiatrischen Patient:innen auftraten. Die Studie wurde im renommierten Journal Nature Communications publiziert.

Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe, die für die Informationsübertragung zwischen Nervenzellen im Gehirn und dem gesamten Körper zuständig sind. Sie beeinflussen unseren mentalen Zustand, Schlaf, Schmerzverarbeitung, aber auch Muskeln, Blutgefäße und die Hormonbildung. Transportiert werden die Botenstoffe mittels besonderer Proteine, die in der Zellmembran sitzen. Nachdem ein reizbedingt aus einer Zelle ausgeschütteter Botenstoff an einem Rezeptor gewirkt hat, wird er durch Transporter wieder in die Zelle aufgenommen. Dieses effiziente „Recycling“ erspart es dem Körper, aufwendig Botenstoffe ständig neu zu synthetisieren.

Botenstoffe im Gleichgewicht

Bei den Monoaminen erledigen hauptsächlich zwei Arten von Transportern diese Funktion. Die Gruppe der spezifischen Monoamintransporter bringt jeweils spezifische Neurotransmitter, wie zB. Serotonin oder Dopamin, nach ihrer Wirkung an den Rezeptoren zurück in die Zelle. Allerdings verfügen sie über niedrige Transportkapazität. Komplementär dazu gibt es die Gruppe der organischen Kationentransporter (OCT). Diese transportieren positiv geladene, also kationische Botenstoffe und verfügen über eine hohe Transportkapazität. Beide Gruppen arbeiten zusammen und sind wichtig für das Gleichgewicht der Botenstoffe im Körper. In der Forschung wurde bisher vor allem die erste Gruppe der spezifischen Monoamintransporter untersucht, etwa im Bereich der medizinischen Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zur Behandlung der Depression. Doch auch die OCT haben großen Einfluss auf das Monoamingleichgewicht. Zudem beeinflussen sie die Pharmakokinetik und interagieren mit medizinisch verabreichten Substanzen. Sie spielen eine große Rolle in der körperlichen Aufnahme und Ausscheidung von Medikamenten.



Auf der Spur von Transporter-Varianten

Das Forschungsteam um den Mediziner Julian Maier unter der Leitung von Harald Sitte vom Institut für Pharmakologie der MedUni Wien untersuchte in einer Studie speziell den organischen Kationentransporter 3 (OCT3). In Kooperation mit einer dänischen Forschungsgruppe von der Universität Kopenhagen und dem iPSYCH Konsortium konnten genetische Daten von rund 12.000 Patient*innen mit neuropsychiatrischen Erkrankungen ausgewertet und mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Untersucht wurde, welche Varianten von Transportern auffindbar und wie diese verteilt waren. Weiters analysierte Maier diese Varianten in vitro in Zellsystemen und verglich sie mit dem sogenannten „Wildtyp“, der am häufigsten vorkommenden, normalen Form. Es zeigte sich, dass einige der Transporter offensichtlich gar keine Botenstoffe transportieren können und demgegenüber andere sogar mehr als der „Wildtyp“.

Basis für gezielte Forschung

In Zusammenarbeit mit der Strukturbiologie-Gruppe um Volodymyr Korkhov von der ETH Zürich ermöglichte die Kryo-Elektronenmikroskopie, ein hochauflösendes, bildgebendes Verfahren, erstmalige Einblicke in die Struktur des OCT3-Transporters und die spezifische Charakterisierung seiner Bindungsstelle. Es konnte nun, unter Beteiligung der Gruppe von Thomas Stockner, MedUni Wien, und ihren Molekulardynamik-Simulationen dargestellt werden, wie OCT3 funktioniert und welche Substanzen aus welchem Grund spezifisch mit dem Transporter interagieren. „Damit lassen sich in Folge auch die vorgefundenen Mutationen besser analysieren und etwa erklären, warum deren Transportfähigkeit stark herabgesetzt oder erhöht ist“, so Julian Maier. Daraus ergeben sich mannigfaltige medizinische Applikationen, wie etwa die Entwicklung von Molekülen, die im ZNS-Bereich die Wiederaufnahme der Botenstoffe durch OCT3 hemmen, und auch im kardiovaskulären Bereich gibt es Bedarf spezifischer Substanzen. Studienleiter Harald Sitte: „Unsere Resultate ermöglichen gezielte Forschung an Substanzen, die selektiv mit dem Transporter interagieren“. Folgestudien des Forschungsteams sind geplant.

Publikation: Nature Communications

Structural basis of Organic Cation Transporter-3 inhibition.

Khanppnavar B., Maier J., Herborg F, Gradisch R, Lazzarin E, Luethi D, Yang J, Qi C, Holy M, Jäntschi K, Kudlacek O, Schicker K, Werge T, Gether U, Stockner T, Korkhov V, Sitte H (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34284-8>



Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag.^a Karin Kirschbichler
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.