

DISS. ETH NR. 14275



IDENTIFICATION AND FUNCTIONAL COMPARISON OF RAT ORGANIC ANION TRANSPORTING POLYPEPTIDES

A DISSERTATION SUBMITTED TO THE
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH (ETHZ), SWITZERLAND
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF BIOLOGICAL SCIENCES

PRESENTED BY

VALENTINO CATTORI
DIPL. SC. NAT. ETHZ
BORN APRIL, 17TH, 1969
CITIZEN OF SONOGNO (TI)

ACCEPTED ON THE RECOMMENDATION OF

PROF. DR. KASPAR H. WINTERHALTER, EXAMINER
PROF. DR. PETER J. MEIER-ABT, CO-EXAMINER
PROF. DR. PETER DIMROTH, CO-EXAMINER

A. Summary

The disposal of drugs and toxic organic compounds from the blood circulation is carried out by specialised organs such as the liver and the kidney. Several plasma membrane proteins have been identified that belong to the same gene family (SLC21A, or organic anion transporting polypeptide Oatp/OATP gene family) and can mediate sodium-independent transport of drugs, organic anions (inclusive bile salts), organic cations and neutral compounds.

The work presented describes the identification, functional characterisation and localisation of new carriers belonging to the Oatp/OATP family in rat liver and kidney:

- We report the identification, functional characterisation and localisation of rat Oatp4 and Oatp5 in rat liver and kidney, respectively, as well as the localisation of the previously cloned Oatp2.
- We analyse thoroughly and compare the substrate specificity of Oatp 1, Oatp2, Oatp3 and Oatp4, in order to assess their role in drug elimination.
- We describe the role of Oatps in the transport into the liver of two antitubercular antibiotics (rifamycin SV and rifampicin) and of the gastric octapeptide cholecystokinin-8.
- Finally, we examine the expression level of rat liver transporters in the attempt to explain the changes in hepatic organic anion transport, which occur after treatment with the barbiturate phenobarbital.

B. Zusammenfassung

Pharmaka und toxische organische Anionen werden durch spezialisierte Organe wie die Leber und die Niere aus der Zirkulation eliminiert.

Aus diesen zwei Geweben sind mehrere Plasmamembranproteine identifiziert worden, die zur Oatp/OATP (SLC21A) Genfamilie gehören und den Natrium-unabhängigen Transport von Pharmaka, organische Anionen (inklusive Gallensalze), organische Kationen und neutralen Stoffen vermitteln können.

Die Arbeiten, die hier vorgestellt werden, zeigen die Identifizierung, die funktionelle Charakterisierung und die Lokalisation neuer Transporter, die zur Oatp/OATP Familie der Ratte gehören.

Der Kern der Arbeit besteht aus der Identifikation und funktionellen Charakterisierung von Oatp4 und Oatp5 in der Leber, respektiv Niere der Ratte, aus der Lokalisation vom früher klonierten Oatp2 in der Leber der Ratte, sowie aus dem funktionellen Vergleich zwischen Oatp 1, Oatp2, Oatp3 and Oatp4.

Wir beschreiben danach die Rolle, die Oatps im Transport in die Leber von zwei antituberkulären Antibiotika (Rifamycin SV and Rifampicin) und vom gastrischen Oktapeptid Cholecystokinin 8 spielen. Um Veränderungen im hepatischen Transport von organischen Anionen nach der Behandlung mit dem Barbiturat Phenobarbital zu erklären, wird zuletzt die Expression von Lebertransporter in die Ratte untersucht.