Van molecuul tot geneesmiddel

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 341 9
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2004

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j.o. het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Van molecuul tot geneesmiddel

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Farmacologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 16 januari 2004

door

Martin C. Michel

Vossiuspers UvA

Dames en heren!

Veel te zelden halen de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek de voorpagina's van de ochtendkranten. Maar begin 2001 gebeurde dit wel naar aanleiding van de publicatie van de opheldering van het menselijke genoom. Deze buitengewone belangstelling kwam voort uit de verwachting dat de moleculaire kennis van het menselijke genoom ontzettend belangrijk zal worden voor een beter begrip van de functie van het menselijke lichaam en zijn ziekten. Voor de farmacologie betekent dit dat elk eiwit dat door de erfelijke informatie wordt gecodeerd een potentieel aangrijpingspunt zou kunnen zijn voor toekomstige geneesmiddelen. Daarom wil ik binnen het komende drie kwartier uitleggen hoe de afdeling Farmacologie en Farmacotherapie van het Academisch Medisch Centrum (AMC) een bijdrage wil leveren aan de vervulling van deze hoge verwachtingen.

De farmacoloog als binnenhuisarchitect van de moleculaire geneeskunde

Toen wij een jaar geleden naar Amsterdam kwamen, hebben mijn vrouw en ik hier een appartement gekocht. Daardoor weten we dat er een enorm verschil bestaat tussen de plattegrond en een gezellig ingerichte woning. De sequentie van het menselijke genoom is te vergelijken met de plattegrond. Dr. Eric Lander, de eerste auteur van de publicatie van het Human Genome Project, heeft de belangrijkste les van dit project op 2 oktober 2003 in zeven woorden samengevat: 'Genome. Bought the book. Hard to read.' Als we naar de plattegrond kijken, weten we alleen waar de woonkamer en de badkamer liggen, maar het is nog niet duidelijk waar de stopcontacten en de wateraansluitingen zitten. Ook als de genetici binnen de komende ja-

ren deze informatie ophelderen, blijven er voor de farmacologie twee belangrijke uitdagingen bestaan:

1. Op basis van de kennis van de genetische code moeten er valide therapeutische aangrijpingspunten geïdentificeerd worden.
2. Er moet onderzocht worden of de interessante chemische stoffen die deze aangrijpingspunten kunnen beïnvloeden ook nuttig zijn voor de preventie, diagnostiek en behandeling van menselijke ziekten.

Met andere woorden: nadat we de woning hebben gekocht, moeten we besluiten waar de kasten en tafels het best geplaatst kunnen worden. Verder moeten we bepalen welke meubels het best gebruikt kunnen worden om de woning gezellig en comfortabel in te richten. Daarom stel ik ten eerste dat de farmacoloog onmisbaar is om de verwachtingen van een betere behandeling van ziekten te realiseren met behulp van de moleculaire kennis, ofwel: de farmacoloog is de binnenhuisarchitect van de toekomstige moleculaire geneeskunde.

Een geïntegreerde aanpak van de farmacologie

Om de werking van een geneesmiddel te kunnen begrijpen, is het belangrijk te weten welk moleculair aangrijpingspunt het beïnvloedt en op welke manier. Maar er is een groot verschil tussen een stof die een bepaald moleculair aangrijpingspunt op een gewenste manier beïnvloedt en een geneesmiddel waarmee op een effectieve en veilige manier de ziekte van een patiënt behandeld kan worden. Veel van de eigenschappen die van een interessante stof een nuttig geneesmiddel maken, kunnen niet met zekerheid voorspeld worden uit de interactie van deze stof met het moleculair aangrijpingspunt. In deze context herinner ik mij een college van prof. Herbert Schriefers die tijdens mijn eerste jaar als geneeskundestudent aan de Universiteit van Essen hoogleraar biochemie was. Hij zei toen dat onderzoek naar het H_2O-molecuul veel belangrijke informatie over water zal opleveren, maar waarschuwde er ook voor dat moleculaire onderzoek naar H_2O nooit zou kunnen voorspellen dat water dorst lest.

Precies zo is het met de moleculaire farmacologie. Ik ben er zeker van dat een beter moleculair begrip van het gezonde en zieke lichaam onze patiëntenzorg zal bevorderen. Maar de hoop dat moleculaire informatie de medische praktijk uitein-

delijk zal verbeteren, kan alleen worden verwezenlijkt met behulp van onderzoek naar het functioneren van deze moleculen in de samenhang van cellen, weefsels en het lichaam. Daarom stel ik ten tweede dat in de toekomstige farmacologie weefsel- en proefdier gebaseerd onderzoek nooit zal kunnen worden vervangen door moleculair onderzoek. Integratie van uiteenlopende farmacologische technieken, zoals moleculaire en biochemische proeven, onderzoek met geïsoleerde weefsels en proefdieren, alsmede studies met gezonde vrijwilligers en patiënten is nodig om nuttige geneesmiddelen te ontwikkelen gebaseerd op moleculaire informatie. Om beter duidelijk te maken wat ik met deze geïntegreerde aanpak bedoel, wil ik een voorbeeld geven aan de hand van een groep geneesmiddelaangrijpingspunten die in de afgelopen tien jaar een belangrijk onderwerp van mijn onderzoek waren.

Het moleculaire aangrijpingspunt van de meeste bekende geneesmiddelen is een receptor. Receptoren zijn eiwitten die de werking van een hormoon of neurotransmitter op een cel mediëren. Een van de belangrijkste aandachtsgebieden van mijn onderzoek was een groep van receptoren die α_1-adrenoceptoren worden genoemd. α_1-Adrenoceptoren spelen een belangrijke rol in het autonome zenuwstelsel, waar ze effecten zoals de contractie of het groeien van gladde spiercellen bewerkstellingen. Misschien is het geen toeval dat ook een belangrijke deel van het onderzoek van mijn voorganger prof. Pieter van Zwieten op de α_1-adrenoceptoren gericht was.

α_1-Adrenoceptor subtypen als voorbeeld voor de geïntegreerde aanpak van de experimentele farmacologie

Ongeveer vijftien jaar geleden werd ontdekt dat er subtypen bestaan van α_1-adrenoceptoren. Het definitieve bewijs van het bestaan van drie α_1-adrenoceptor subtypen werd geleverd door hun klonering. Prof. Debra Schwinn van de Duke University in Durham, North Carolina, die vandaag aanwezig is, heeft hierin een belangrijke rol gespeeld. Deze subtypen worden α_{1A}, α_{1B} en α_{1D} genoemd. De ontdekking van receptorsubtypen houdt de belofte in dat het mogelijk is een geneesmiddel te ontwikkelen dat selectief is voor een van de subtypen. Subtypenselectieve geneesmiddelen zijn vaak effectiever en/of veiliger dan geneesmiddelen die deze subtypen niet kunnen onderscheiden. Daarom was ons onderzoek gedurende de afgelopen vijftien jaar gericht op twee hoofdvragen:

- wat is de fysiologische rol van de α_1-adrenoceptor subtypen? Of: waar kunnen we het best de meubels in ons woning plaatsen?
- wat is het belang van de α_1-adrenoceptor subtypen als aangrijpingspunten voor selectieve geneesmiddelen? Of: wat zijn de mooiste banken en schilderijen voor onze woning?

Voor het antwoord op de eerste vraag is het belangrijk te kijken of er verschillen bestaan tussen de α_1-adrenoceptor subtypen op het niveau van molecuul, cel, weefsel en lichaam. Voor de tweede vraag is het belangrijk de effecten van stoffen die α_1-adrenoceptor subtypen beïnvloeden op deze niveaus te bepalen. In het hiernavolgende wil ik ons onderzoek naar deze twee vragen graag samenvatten. Hieruit zal ook blijken welke lessen we hebben geleerd voor ons toekomstig onderzoek.

In ons onderzoek over de fysiologische rol van de α_1-adrenoceptor subtypen hebben we geprobeerd de volgende vragen te beantwoorden:

- wat zijn op moleculair niveau de verschillen in de functie van de α_1-adrenoceptor subtypen?
- hoe zijn deze verschillen afhankelijk van het celtype waarin het subtype tot expressie wordt gebracht?
- hoe worden de moleculaire antwoorden geïntegreerd tot een cellulair antwoord?
- wat zijn de verschillen in weefselafhankelijke expressie van de α_1-adrenoceptor subtypen in het lichaam van verschillende soorten proefdieren en van de mens?
- welke rol spelen de α_1-adrenoceptor subtypen voor bepaalde weefselfuncties?
- hoe wordt de gevoeligheid van α_1-adrenoceptoren gereguleerd door fysiologische en pathofysiologische factoren en behandeling met een geneesmiddel? Gebeurt dit op een verschillende manier voor de α_1-adrenoceptor subtypen?

Uiteindelijk zullen de antwoorden op deze vragen helpen de inrichting van onze woning te bepalen.

Een deel van ons onderzoek was gebaseerd op de menselijke gekloneerde α_1-adrenoceptor subtypen die in verschillende celtypen tot expressie waren gebracht. Dit heeft laten zien dat in een bepaald celtype elk α_1-adrenoceptor subtype tegelijkertijd meerdere cellulaire antwoorden mediëert.[34] Kwalitatief zijn deze cellulaire antwoorden voor ieder subtype gelijk, maar de grootte van de antwoorden is verschillend. De subtypen hebben een bepaalde volgorde van effectiviteit van hun sig-

naaltransductie. Hieruit volgt dat er intrinsieke verschillen tussen de subtypen zijn. Vergelijkbare proeven met expressie van dezelfde menselijke α_1-adrenoceptor subtypen in een ander celtype hebben ook alleen maar kwantitatieve verschillen tussen de subtypen laten zien.[15] Maar in dit celtype was de volgorde van de effectiviteit anders dan in het eerste celtype. Het cellulaire antwoord wordt dus bepaald door een interactie tussen receptor subtype-afhankelijke en celtype-afhankelijke factoren.

Uit verder onderzoek is gebleken dat de verschillende cellulaire reacties na α_1-adrenoceptorstimulatie niet onafhankelijk van elkaar zijn maar met elkaar kunnen interageren. Complexe cellulaire antwoorden, zoals het groeien van een cel, zijn afhankelijk van het resultaat van deze interactie.[1] Zo hebben we in één celtype gevonden dat de α_{1A}-adrenoceptor de celgroei bevordert, maar de α_{1D}-adrenoceptor de celgroei remt. Aan de andere kant remt dezelfde hoeveelheid van α_{1A}-adrenoceptoren in een ander celtype de celgroei. Dus kan onderzoek met tot expressie gebrachte gekloneerde receptoren laten zien welke moleculaire en cellulaire antwoorden mogelijk zijn na receptorstimulatie. Dergelijk onderzoek zal onmisbaar zijn om te begrijpen welke moleculaire interactie aan de cellulaire antwoorden ten grondslag ligt. Maar wanneer het cellulaire antwoord deels ook afhankelijk is van het celtype, dan is het niet betrouwbaar het cellulaire antwoord in celtype A te voorspellen op basis van celtype B. Dus stel ik ten derde, dat cellen die getransfecteerd zijn met gekloneerde receptoren gunstig zijn om moleculaire interacties te begrijpen. Echter cellen met endogene expressie van deze receptoren zijn gunstig om cellulaire antwoorden in een weefsel te voorspellen.

Voordelen van selectieve beïnvloeding van een bepaald receptorsubtype zijn vooral te verwachten als dit subtype belangrijker is voor de te behandelen ziekte dan voor andere functies in het lichaam. De oorzaak hiervan kan liggen in de verschillen in de expressie van receptorsubtypen tussen weefsels. Daarom is het belangrijk te weten in welk weefsel een bepaalde receptor tot expressie komt. In ons laboratorium is dit onderzocht voor een aantal weefsels in de rat, muis en cavia.[6,21,35,37] Uit dit onderzoek zijn twee belangrijke conclusies getrokken:

1. dat de hoeveelheid van mRNA voor een subtype niet altijd juist voorspelt hoeveel eiwit van het receptorsubtype in de cel aanwezig is.
2. dat elk α_1-adrenoceptor subtype een specifiek expressiepatroon in de verschillende weefsels heeft, maar dat dit specifieke profiel in elke diersoort iets anders is.

Op de vierde plaats stel ik daarom, dat werk met verschillende diersoorten belangrijke fundamentele informatie kan opleveren. Dit moet echter geverifieerd worden in humane weefsels.

Vaak komt in een weefsel meer dan een receptorsubtype tot expressie en wordt meer dan een functie gemedieerd. Voorspelt de relatieve hoeveelheid van een bepaald subtype zijn rol in al deze functies? Soms wel, soms niet. In de menselijke prostaat bijvoorbeeld komt vooral de α_{1A}-adrenoceptor tot expressie[23] en alleen dit subtype is verantwoordelijk voor de contractie van de prostaat.[10] In het hart van een rat is de situatie vergelijkbaar. Het meest voorkomende subtype, in dit geval de α_{1B}-adrenoceptor,[25] is vrijwel alleen verantwoordelijk voor de contractie.[24] Maar er zijn ook uitzonderingen: hoewel er in het rattenhart slechts 20% van de α_1-adrenoceptoren van het subtype α_{1A} zijn, is alleen dit subtype verantwoordelijk voor de hypertrofie van hartcellen.[16] Een derde situatie komt in bloedvaten voor: hier komen alledrie α_1-adrenoceptor subtypen tot expressie. Hun functie hebben we bepaald in proeven met verschillende geïsoleerde vaten van de rat en de muis en in *in vivo*-onderzoek met muizen waarin met moleculaire methoden de α_{1B}-adrenoceptoren waren uitgeschakeld.[7,8,9,13] Alledrie subtypen blijken voor de contractie van bloedvaten belangrijk te zijn. Dit onderzoek maakt duidelijk dat de aanwezigheid van een receptorsubtype niet altijd kan voorspellen wat zijn rol is in de functie van een weefsel. Verder kan de bepaling van de functie van een receptorsubtype in een weefsel niet altijd de functie in een ander weefsel voorspellen.

Dus stel ik ten vijfde dat ook in de tijd van de moleculaire geneeskunde uiteindelijk direct functioneel onderzoek in doelweefsels noodzakelijk is om de rol van een receptor in dit weefsel te begrijpen.

De gevoeligheid van een cel of weefsel voor α_1-adrenoceptorstimulatie blijft niet altijd gelijk maar kan gereguleerd worden. Dat kan gebeuren tijdens fysiologische veranderingen, zoals die welke samenhangen met een bepaalde leeftijd, of met ziekte, of veroorzaakt worden door een behandeling met een geneesmiddel dat de receptor stimuleert of remt.[14,27,28,30] Door het gebruik van gekloneerde menselijke α_1-adrenoceptor subtypen hebben we laten zien dat ook een deel van de veranderingen van de gevoeligheid van receptoren afhankelijk is van het receptor subtype.[36] Aan de andere kant heeft onderzoek in verschillende weefsels aangetoond dat fysiologische of pathofysiologische veranderingen van de α_1-adrenoceptorgevoeligheid niet alleen receptorafhankelijk, maar deels ook weefselafhankelijk zijn. Verder wordt uit ons onderzoek duidelijk dat ook regulatie van receptorgevoeligheid niet

betrouwbaar voorspeld kan worden door bepaling van het mRNA voor deze receptor.

Samenvattend heeft ons onderzoek over α_1-adrenoceptor subtypen laten zien dat receptor- en celafhankelijke factoren interageren om een bepaald cellulair antwoord te veroorzaken. Onderzoek in slechts één celtype kan cellulaire antwoorden in andere cellen of weefsels niet altijd op een betrouwbare manier voorspellen. Daarom zijn moleculair onderzoek, vooral met gekloneerde receptoren, en functioneel onderzoek met weefsels geen tegenspelers maar noodzakelijke partners van elkaar. De sterke kant van functioneel onderzoek is een juiste bepaling van het fysiologische belang van een receptor. De sterke kant van moleculair onderzoek is een verklaring van de cellulaire effecten op een fundamenteel niveau. Op een vergelijkbare manier ondersteunen ook onderzoek in proefdieren en in menselijke weefsels elkaar: alleen in menselijke weefsels kan het belang van een receptor voor menselijke ziekten definitief worden bepaald, maar proefdieren zijn nuttig om de onderliggende mechanismen te begrijpen.

α_1-Adrenoceptor subtypen als voorbeeld voor de geïntegreerde aanpak van de klinische farmacologie

Terug naar de inrichting van onze nieuwe woning: zullen we nu kiezen voor de blauwe of de rode bank? Zal een schilderij van Chagall of Van Gogh mooier zijn? We weten nu hoe onze woning eruit zal zien, maar we moeten nog voor de juiste inrichting kiezen. In farmacologische taal betekent dit dat we intussen meer weten over α_1-adrenoceptoren en hun potentiële waarde als aangrijpingspunt van geneesmiddelen. Maar welke van de verkrijgbare stoffen met werking op α_1-adrenoceptoren zal de beste zijn om ziekten te behandelen? Dat is natuurlijk afhankelijk van de ziekte die behandeld moet worden. Remmers van α_1-adrenoceptoren worden α_1-adrenoceptor antagonisten of α-blokkers genoemd. Ze kunnen verhoogde bloeddruk laten dalen en ook klachten van mannen met een benigne hyperplasie van de prostaat doen verminderen. Omdat alledrie α_1-adrenoceptor subtypen voorkomen in bloedvaten was het niet te verwachten dat een subtype-selectieve remmer beter zou zijn voor de bloeddrukverlaging dan een niet-subtype-selectieve a-blokker. Aan de andere kant wordt de contractie van de menselijke prostaat alleen maar gemedieerd door de α_{1A}-adrenoceptor. Dus was het te verwachten dat blokkade van alleen de

α_{1A}-receptor voldoende zou zijn om prostaatklachten te behandelen. Tegelijkertijd zijn een aantal van de bijwerkingen van een α-blokker gerelateerd aan hun bloeddrukverlagende werking. Deze zouden voor een α_{1A}-selectieve antagonist minder kunnen zijn dan voor een α-blokker zonder subtypenselectiviteit. Dus was de hypothese dat een α_{1A}-selectieve antagonist even effectief zou zijn als een niet-subtypenselectieve α-blokker, maar dat deze minder bijwerkingen zou hebben.

Om voor de behandeling van prostaatklachten een α-blokker te identificeren met minimale bloeddrukverlagende werking, en dus minimale bijwerkingen, hebben we in de afgelopen tien jaar onderzoek gedaan naar de volgende vragen:

- hebben een of meer van de klinisch gebruikte α-blokkers een selectiviteit voor de α_{1A}-adrenoceptor?
- kan deze selectiviteit ook *in vivo* in mensen worden aangetoond?
- wat zijn de vasculaire werkingen van een a_{1A}-selectieve antagonist?
- hoe worden de bijwerkingen van een α_{1A}-selectieve antagonist beïnvloed door co-morbiditeit en co-medicatie, vooral door co-medicatie met bloeddrukverlagende geneesmiddelen?

Voor de bepaling van de subtypeselectiviteit van α-blokkers hebben we gekloneerde receptorsubtypen, weefsels van verschillende diersoorten en ook humaan prostaatweefsel gebruikt.[26] Dit heeft geresulteerd in de identificatie van tamsulosine als de enige klinisch voor prostaatbehandeling gebruikte α-blokker met selectiviteit voor de α_{1A}-adrenoceptor. Deze ontdekking in ons laboratorium heeft een belangrijke invloed gehad op de verdere klinische ontwikkeling van tamsulosine.[22] Wereldwijd is het nu de meest gebruikte α-blokker voor prostaatbehandeling. *In vitro*-onderzoek met metabolieten van tamsulosine[32] en *ex vivo*-onderzoek met bloed van met tamsulosine behandelde mensen[33] hebben aangetoond dat ook de meeste metabolieten deze selectiviteit hebben. Therapeutisch gebruikte doseringen van tamsulosine zijn inderdaad ook α_{1A}-selectief *in vivo* in mensen.

Met behulp van gezonde vrijwilligers hebben we vervolgens onderzocht of therapeutisch equivalente doseringen van het α_{1A}-selectieve tamsulosine en het niet-subtype-selectieve terazosine verschillende effecten hebben op gladde spiercellen in de bloedvaten.[12,31] Dit onderzoek moest rekening houden met nog een ander aspect van de farmacologie dat niet direct uit de moleculaire eigenschappen van geneesmiddelen te voorspellen is, namelijk de farmacokinetiek. Tamsulosine en terazosine bereiken na orale toediening hun maximale effect op verschillende

tijdstippen. Daarom hebben we over een periode van 24 uur het effect van beide geneesmiddelen op verschillende tijdstippen vergeleken. Op elk moment had de α_{1A}-selectieve stof minder vasculaire effecten dan de niet-subtype-selectieve stof. Dit onderzoek heeft bij levende mensen aangetoond dat een selectieve remming van een α_1-adrenoceptor subtype inderdaad minder vasculaire werkingen heeft dan de remming van alle subtypen.

Het bloeddrukverlagende effect van geneesmiddelen is gewoonlijk het sterkst bij patiënten met een hoge bloeddruk en/of bij patiënten die al met andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen worden behandeld. De verandering van de directe geneesmiddelwerking door co-morbiditeit en/of co-medicatie is moeilijk te bepalen omdat deze aanvullende factoren meestal niet onafhankelijk van elkaar staan. Mensen met een verhoogde bloeddruk bijvoorbeeld, slikken vaak al bloeddrukverlagende geneesmiddelen. In dit geval is het effect van de ziekte hoge bloeddruk moeilijk te bepalen los van het effect van de gebruikte geneesmiddelen. Dus hebben we ervoor gekozen onze vragen te beantwoorden met behulp van multiple regressie-analyse. Hiermee kunnen de verschillende factoren los van elkaar worden beoordeeld. Maar hiervoor zijn grote aantalen patiënten nodig. In samenwerking met farmaceutische bedrijven hebben we daarom gegevens van grote klinische studies geanalyseerd, bijvoorbeeld van een zes maanden durende studie met 1800 patiënten, een vier weken durende studie met 10.000 patiënten en een twaalf weken durende studie met 10.000 patiënten.[20,29] Multiple regressie-analyse van deze onderzoeken heeft aangetoond dat het minimale bloeddrukverlagende effect van tamsulosine door co-morbiditeit, zoals hypertensie en door co-medicatie met bloeddrukverlagende geneesmiddelen, vrijwel niet versterkt worden. Bovendien ervaren patiënten met co-morbiditeit of co-medicatie ook niet meer bijwerkingen dan patiënten zonder deze condities. Dit grootschalig klinische onderzoek gaf het uiteindelijke bewijs dat α_{1A}-adrenoceptoren een nuttig aangrijpingspunt vormen voor de behandeling van prostaatklachten. Tevens kan een α-blokker met selectiviteit voor α_{1A}-adrenoceptoren minder bijwerkingen hebben dan een niet-subtype-selectieve α-blokker, vooral in het cardiovasculaire systeem.

Ten zesde stel ik dat een gedetailleerde analyse van klinische gegevens een belangrijk gereedschap kan zijn om experimentele hypothesen te testen. Graag citeer ik hier ook een stelling van prof. Pieter van Zwieten tijdens zijn afscheidscollege in mei 2002: 'Professional pharmacologists should play a more important role in the design, performance and evaluation of clinical intervention trials.'

Na ongeveer tien jaar komt deze onderzoekslijn nu tot zijn eind. Maar er is nog een belangrijke vraag die we hier in Amsterdam willen beantwoorden. Het is bekend dat niet iedere patiënt op dezelfde manier reageert op behandeling met een geneesmiddel. Een van de redenen voor deze verschillen is de erfelijke aanleg. Hier komen we terug bij het uitgangspunt van deze oratie. Het menselijke erfelijke materiaal is bij iedereen voor meer dan 99% identiek, maar juist dit kleine verschil is erg belangrijk. Onderzoek naar de genetische oorzaak van verschillen in geneesmiddelwerkingen wordt 'farmacogenetica' genoemd. Een goed voorbeeld van farmacogenetica kan iedereen zien tijdens het 'happy hour' in een kroeg. Er zijn mensen die na twee glazen bier al dom zitten te lachen en anderen die na het nuttigen van dezelfde hoeveelheid alcohol nog steeds de details van deze oratie kunnen uitleggen. Dit is wat je noemt 'happy hour'-farmacogenetica. Zijn er vergelijkbare erfelijke verschillen die mictieklachten en hun gevoeligheid voor behandeling met een α-blokker bepalen? Informatie over de invloed van genetische verschillen zal het misschien mogelijk maken voor elke individuele patiënt het beste te gebruiken geneesmiddel te bepalen. Deze ontwikkeling heeft als *personalized medicine* veel aandacht gekregen. Helaas zijn de verwachtingen van *personalized medicine* misschien te hooggespannen. Een editorial in het vaktijdschrift *Nature* schrijft hierover op 23 november 2003: 'The popular, and much-hyped, image of a straightforward glide into perfect, personalized medicine is way off the mark. No one yet knows how predictive single nucleotide polymorphisms will be in identifying individuals who are likely to suffer side effects, or who may not benefit, from a particular drug.'

Een van de eerste onderzoeksprojecten van de nieuwe afdeling Farmacologie en Farmacotherapie in het AMC was een literatuuroverzicht te maken over de invloed van genetische verschillen op het effect van bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Dit onderzoek verscheen in december 2003 in het vakblad *Pharmacogenetics*.[17] Uit onze analyse blijkt dat er tot nu toe het meeste onderzoek is verricht naar een bepaald verschil in het gen voor angiotensin-converting-enzyme. Helaas zijn de uitkomsten hiervan niet eenduidig: in drie van de tien studies werken remmers van dit enzym beter bij mensen met dit genetische verschil, in drie werken ze minder goed en in vier even goed. Grootschalige studies zijn daarom noodzakelijk om betrouwbaar te bepalen of een genetisch verschil in een geneesmiddelaangrijpingspunt belangrijk is voor de klinische praktijk.

Ik hoop dat het voorafgaande duidelijk heeft gemaakt wat ik bedoel met een geïntegreerde aanpak van het farmacologisch onderzoek. Dezelfde filosofie van een

geïntegreerde aanpak wil ik de komende jaren in het AMC vormgeven in een aantal nieuwe onderzoekslijnen waarmee ik ben begonnen op mijn vorige universiteit. Een van onze belangrijkste aandachtspunten in de toekomst op het gebied van de cardiovasculaire farmacologie zal een groep endogene stoffen zijn die 'sfingolipiden' worden genoemd. In het verleden hebben we aangetoond dat deze stoffen *in vitro* en *in vivo* acute effecten hebben op de contractiliteit van vasculaire gladde spiercellen.[2,3,4,5,11] In de toekomst willen we onderzoeken wat hun chronische effect op bloedvaten is, vooral met betrekking tot de arteriogenese. Dit proces is belangrijk bij ziekten zoals coronaire aandoeningen, diabetes en kanker. Ons tweede aandachtspunt zal de urologische farmacologie zijn, vooral de oorzaken en behandeling van mictieklachten. Ook voor deze twee aandachtspunten zal een geïntegreerde aanpak mechanistisch interessante en klinisch nuttige informatie opleveren. Met dit doel hebben we in het eerste jaar van de nieuwe afdeling Farmacologie en Farmacotherapie drie onderzoeksgroepen opgesteld: dr. Astrid Alewijnse leidt een groep voor moleculaire en biochemische proeven, dr. Stephan Peters leidt een groep voor weefsel- en proefdiergebaseerd onderzoek en dr. Richard Koopmans leidt een groep voor de klinische farmacologie en farmacogenetica.

Apart van de integratie van verschillende onderzoekstechnieken zijn er nog twee andere vormen van integratie belangrijk voor succesvol farmacologisch onderzoek. Eén ervan is de integratie van de farmacologie met andere vakgebieden. Behalve de samenwerking met andere theoretische vakken bedoel ik hiermee vooral de samenwerking met de klinische vakgebieden. In mijn eerste jaar in Amsterdam zijn er samenwerkingsprojecten gestart met de afdelingen Biochemie, Cardiologie en Urologie. Ik verwacht dat deze lijst van samenwerkingen in de toekomst verder zal groeien.

Er is nog een andere vorm van integratie buiten onze afdeling die in het bijzonder voor een farmacologieafdeling belangrijk is, en wel de samenwerking met de farmaceutische industrie. Ik ben blij vandaag ook hier vertegenwoordigers van verschillende bedrijven te kunnen begroeten. Daar universitaire onderzoekers en farmaceutische bedrijven fundamenteel verschillende belangen hebben, biedt een dergelijke samenwerking kansen, maar deze zijn ook niet geheel zonder problemen. Het grootste belang die de universitaire onderzoeker moet hebben, is zijn wetenschappelijk belangrijke vragen te beantwoorden. Daarentegen is de belangstelling van een farmaceutisch bedrijf vooral gericht op het ontwikkelen en verkopen van geneesmiddelen met als doel winst te maken. Of men nu vindt dat de farmaceu-

tische industrie een grotere maatschappelijke verantwoordelijkheid heeft dan andere bedrijfstakken of niet, het oogmerk om winst te maken blijft in onze maatschappij een redelijk streven. Onafhankelijk van de fundamenteel verschillende taken van universitaire onderzoekers en farmaceutische bedrijven, stel ik ten zevende dat er vele gebieden zijn waar een nauwe samenwerking voor beide kanten gunstig kan zijn. De universiteiten zijn bijvoorbeeld een grote bron van kennis over en ervaring met de identificatie van aangrijpingspunten van geneesmiddelen. Hun kracht is dat zij een goed mechanistisch begrip hebben van de werking van geneesmiddelen. Aan de andere kant worden bij farmaceutische bedrijven tijdens de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen grote hoeveelheden klinische gegevens verzameld om de effectiviteit en veiligheid daarvan te bepalen. Deze gegevens zijn tevens geschikt om wetenschappelijke vragen van universitaire onderzoekers te beantwoorden. Hier ligt een nog onvoldoende benut potentieel voor samenwerking.

Natuurlijk mag samenwerking tussen universiteit en farmaceutische industrie niet leiden tot een afhankelijkheid van de universitaire onderzoekers. Twee hoofdmechanismen kunnen helpen dit te voorkomen. Universitaire onderzoekers moeten steeds eerlijk blijven reflecteren over wat hun rol is in de samenwerking met de industrie en hoe zich die zich verhoudt met hun universitaire aanstelling en hun maatschappelijke verantwoordelijkheid. Verder moet ook het overheidsbeleid voldoende materiële middelen voor universitair onderzoek beschikbaar stellen om te garanderen dat de keuze van de beantwoording van wetenschappelijke vragen niet afhankelijk wordt van de industriële geldbronnen. Ook in tijden van bezuinigingen mag dat niet vergeten worden.

Onderwijs en externe communicatie als belangrijke taken van een farmacologieafdeling

Ik ben mijn oratie begonnen met de uitspraak dat wetenschappelijke gegevens te weinig besproken worden in de ochtendkranten. Als wetenschappers klagen over een gebrek aan belangstelling van het publiek voor hun werk, moeten ze niet vergeten dat ze daar soms ook zelf deels schuldig aan zijn. Ik stel ten achtste dat wetenschappelijke gegevens pas bestaan als ze openbaar gemaakt worden. Enerzijds moeten we trachten aan het brede publiek duidelijk te maken wat het maatschappelijke belang van het onderzoek is. Als dat niet lukt, kunnen we niet verwachten dat de

overheid voldoende financiële steun biedt voor het doen van het onderzoek. Anderzijds hebben onderzoekers in een medische faculteit ook een belangrijke rol in de opleiding van geneeskunde studenten en de bijscholing van artsen. Evenals het voor het onderzoek geldt, moet ook het onderwijs plaatsvinden in nauwe samenwerking met de verschillende klinische vakgebieden. Ik stel als negende punt, dat deze nauwe samenwerking voor allen belangrijk is omdat beiden verschillende sterke kanten heeft. De docenten van klinische vakken hebben grote ervaring met het toepassen van geneesmiddelen in de klinische praktijk. Maar soms kan dit ook resulteren in 'kookboekonderwijs': voor ziekte A moet je stofje B voorschrijven. Medische kennis verandert razendsnel. Het is daarom niet voldoende wanneer geneeskunde studenten en artsen weten wat vandaag als optimale behandeling voor een bepaalde ziekte wordt beschouwd; ze moeten ook begrijpen welke concepten ten grondslag liggen aan de behandeling. Alleen op deze manier kunnen ze in de toekomst, gebruikmakend van nieuwe informatie, een juiste behandeling kiezen. Onderwijs in deze concepten en mechanismen beschouw ik als de sterke kant van de farmacologie. Dus ben ik ook in onderwijsvragen een promotor van integratie.

Het is mijn indruk dat aan vele universiteiten onderwijs minder aandacht krijgt dan onderzoek. Op den duur vind ik dat geen verstandige aanpak omdat zonder goed onderwijs de resultaten van ons onderzoek onvoldoende zullen plaatsvinden in de medische praktijk. Verder vrees ik dat zonder kwalitatief goed onderwijs op de lange termijn ook de publieke steun voor onderzoek zal dalen. Daarom speelt het onderwijs binnen de afdeling Farmacologie en Farmacotherapie van het AMC een even belangrijke rol als het onderzoek. Naast nieuwe onderzoeksgroepen hebben we een onderwijsgroep gevormd die wordt geleid door dr. Mieke Mulder. In het verleden heb ik ook onderzoek gedaan naar de kwaliteitsverbetering van het onderwijs en de tentamens.[18,19] Ik verwacht dat onze onderwijsgroep deze onderzoekslijn in de toekomst zal voortzetten.

De lessen van honkbal

Voordat ik mijn oratie zal afsluiten met dankbetuigingen, wil ik graag nog een aantal persoonlijke opmerkingen maken. Veel mensen die mij goed kennen, weten dat ik een grote fan ben van honkbal. Ik geloof dat een honkballes kan helpen om bijna alle

belangrijke vragen in het leven te beantwoorden, inclusief de vragen op wetenschappelijk gebied. Daarom wil ik graag enkele stellingen over honkbal poneren:

- Honkbal beslaat een lang seizoen, in het professionele Amerikaanse honkbal zelfs 162 spelen. Om een bepaalde wedstrijd te winnen, is het vaak nodig een beetje geluk te hebben. Maar om aan het eind van het seizoen succesvol te zijn, moet je in elke wedstrijd alle kleine dingen op de juiste manier gedaan hebben.
- Blijf bescheiden. Ook de meest succesvolle slagmannen, zoals Tony Gwinn, vroeger met de San Diego Padres, hebben gedurende hun hele leven bijna nooit een slaggemiddelde dat hoger is dan 0,330. Dat betekent dat ook een zeer succesvolle slagman twee van de drie keer niet de bal raakt.
- Honkbal is een teamsport. Ook de meest succesvolle werper kan geen wedstrijden winnen als de spelers van zijn binnenveld niet goed meedoen. Geen speler kan een wedstrijd winnen zonder zijn team, maar een team heeft een betere kans te winnen als het goede spelers heeft.

Dankwoord

Dit is de perfecte overgang naar mijn dankzeggingen. Het bereiken van mijn huidige positie is natuurlijk niet alleen gebaseerd op mijn eigen prestaties maar ook afhankelijk van de steun en hulp die ik over vele jaren van vele mensen heb ontvangen. Daarom doet het mij een groot genoegen tenminste enkele van deze mensen vandaag te kunnen bedanken. Omdat vele van deze mensen uit het buitenland komen, wil ik dit graag voor iedereen in zijn eigen taal doen.

Mein erster Dank geht an meine Eltern. Von früher Kindheit an haben Sie mich in einer Atmosphäre erzogen, die durch Neugier und Toleranz gegenüber der Welt geprägt war. Ohne diese Neugier ist wissenschaftliche Erkenntnis nicht möglich. Ohne diese Toleranz ist die Zusammenarbeit mit vielen Menschen aus unterschiedlichen Kulturen, die Wissenschaft erst möglich macht, nicht denkbar.

Mein zweiter Dank geht an Frau Marga Bender, die mich in der Schule in Chemie unterrichtete. Von ihr lernte ich, die Rolle molekularer Prozesse als Grundlage allen Lebens zu begreifen. Vor jeder Unterrichtsstunde examinierte sie an der Tafel einen Schüler bis an die Grenzen seines Wissens und zeigte uns damit, dass jeder

seine Grenzen hat und nur intensive Arbeit es uns erlaubt, diese Grenzen zu verschieben. Ihr Engagement für Schüler fremdsprachiger Herkunft ist mir ein Vorbild für die Verantwortung, die aus eigener Bildung erwächst.

Prof. Rüdiger Ghraf war mein Doktorvater. Leider ist er viel zu früh verstorben. Durch die Arbeit in seinem Labor hatte ich zum ersten Mal die Möglichkeit, selbst wissenschaftlich zu arbeiten und zu lernen, welche Faszination von Forschung ausgehen kann.

Im Labor von Prof. Otto-Erich Brodde, meinem ersten postdoktoralen Mentor, landete ich zufällig, aber es ist dies einer der Zufälle, für die ich immer dankbar sein werde. Eigentlich sollte dies nur eine Überbrückungszeit bis zum Wechsel in die Zellbiologie sein, aber er hat es so sehr verstanden mich für die Pharmakologie zu interessieren, dass ich diesem Fach bis heute mit Liebe treu geblieben bin. Er vermittelte mir die besondere Bedeutung, Pharmakologie für den Menschen zu tun. Insbesondere seine Begeisterungsfähigkeit für die Forschung und seiner außergewöhnlichen Förderung junger Menschen sind für mich vorbildhaft. In vieler Hinsicht ist er mir ein zweiter Vater geworden.

My second postdoc period was spent in the lab of Professor Paul Insel. I am still impressed by his enormous enthusiasm, his creativity and his ability to recognize order where others see only chaos, even in areas which are not part of his core expertise. Perhaps our personalities were too much alike to initially fully appreciate each other. But our friendship and scientific collaborations have flourished for more than twelve years after my initial departure from his lab and we still do about one joint scientific project every year.

Ich möchte mich aber nicht nur bei meinen Lehrern und Mentoren bedanken sondern auch bei meinen Mitarbeitern aus der Essener Zeit. Im Laufe von mehr als 15 Jahren haben mehr als 30 wissenschaftliche Mitarbeiter, naturwissenschaftliche Doktoranden, Medizinstudenten und technische Mitarbeiter mit ihrem Engagement wichtige Beiträge geleistet, zu viele um sie einzeln aufzuzählen. Von den vielen möchte ich deshalb nur eine namentlich herausgreifen, auch weil sie die erste Mitarbeiterin war, die ich je eingestellt habe. Annette Kötting hat mehr als 15 Jahre als MTA mit mir zusammen gearbeitet. Von den ersten Anfängen eigenständiger

Forschungsprojekte hat sie mich bis zu meinem Ruf nach Amsterdam begleitet, und viele meiner Projektideen wären ohne sie nie Wirklichkeit geworden.

Ik heb erg genoten van de sfeer van samenwerking in mijn vroegere groep in Essen en ik verwacht niets minder van het nieuwe team in Amsterdam. Toen ik hier kwam, waren er meer dan tien posities in te vullen met wetenschappers, analisten en ondersteunend personeel. Het vormen van een team met mensen met verschillende achtergronden die niet eerder hebben samengewerkt, was een van de grote uitdagingen van het afgelopen jaar. Maar ik ben verheugd te kunnen zeggen dat iedereen enthousiast aan de slag is gegaan. Ik ben ervan overtuigd dat het helemaal goed komt en we een gezellig en succesvol team zullen zijn.

Nadat ik familie, mentoren en medewerkers heb bedankt, wil ik tenslotte nog iemand danken die deel uitmaakt van alle drie groepen, mijn vrouw Martina. Meer dan 15 jaar is ze nu de belangrijkste persoon van mijn familie, een betrouwbare en enthousiaste medewerker en mijn strengste criticus. Ik kan het alleen maar in vier woorden samenvatten: Ik hou van jou.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Alexandrov A., Keffel S., Goepel M., Michel M.C. 1999. Differential regulation of 46 and 54 kDa Jun N-terminal kinases and p38 mitogen-activated protein kinases by human a_{1A}-adrenoceptors expressed in Rat-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 261: 372-376
2. Altmann C., Steenpaß V., Czyborra P., Hein P., Michel M.C. 2003. Comparison of signalling mechanisms involved in rat mesenteric microvessel contraction by noradrenaline and sphingosylphosphorylcholine. *Br J Pharmacol*; 138: 261-271
3. Bischoff A., Czyborra P., Fetscher C., Meyer zu Heringdorf D., Jakobs K.H., Michel M.C. 2000. Sphingosine-1-phosphate and sphingosylphosphorylcholine constrict renal and mesenteric microvessels in vitro. *Br J Pharmacol*; 130: 1871-1877
4. Bischoff A., Czyborra P., Meyer zu Heringdorf D., Jakobs K.H., Michel M.C. 2000. Sphingosine-1-phosphate reduces rat renal and mesenteric blood flow in vivo in a pertussis toxin-sensitive manner. *Br J Pharmacol*; 130: 1878-1883
5. Bischoff A., Meyer zu Heringdorf D., Jakobs K.H., Michel M.C. 2001. Lysosphingolipid receptor-mediated diuresis and natriuresis in anaesthetised rats. *Br J Pharmacol*; 132: 1925-1933
6. Büscher R., Heeks C., Taguchi K., Michel M.C. 1996. Comparison of guinea-pig, bovine and rat a_1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol*; 117: 703-711
7. Cavalli A., Lattion A.-L., Hummler E., Nenniger M., Pedrazzini T., Aubert J.-F., Michel M.C., Yang M., Lembo G., Vecchione C., Schmidt A., Beermann F., Cotecchia S. 1997. Decreased blood pressure response in mice deficient of the a_{1b}-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*; 94: 11589-11594
8. Chen H., Bischoff A., Schäfers R.F., Wambach G., Philipp T., Michel M.C. 1997. Vasoconstriction of rat renal interlobar arteries by noradrenaline and neuropeptide Y. *J Auton Pharmacol*; 17: 137-146
9. Chen H., Fetscher C., Schäfers R.F., Wambach G., Philipp T., Michel M.C. 1996. Effects of noradrenaline and neuropeptide Y on rat mesenteric microvessel contraction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 353: 314-323
10. Chess-Williams R., Chapple C.R., Verfürth F., Noble A.J., Couldwell C.J., Michel M.C. 1996. The effects of SB 216469, an antagonist which discriminates between the a_{1A}-adrenoceptor and the human prostatic a_1-adrenoceptor. *Br J Pharmacol*; 119: 1093-1100
11. Czyborra P., Saxe M., Fetscher C., Meyer zu Heringdorf D., Herzig S., Jakobs K.H., Michel M.C., Bischoff A. 2002. Transient relaxation of rat mesenteric microvessels by ceramides. *Br J Pharmacol*; 135: 417-426

12. Mey de C., Michel M.C., McEwen J., Moreland T. 1998. A double-blind comparison of terazosin and tamsulosin on their differential effects on ambulatory blood pressure and nocturnal orthostatic stress testing. *Eur Urol*; 33: 481-488
13. Eltze M., Boer R., Michel M.C., Hein P., Testa R., Ulrich W.-R., Kolassa N., Sanders K.H. 2001. In vitro and in vivo uroselectivity of B8805-033, an antagonist with high affinity at prostatic a_{1A}- vs. a_{1B}- and a_{1D}-adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 363: 649-662
14. Jackson C.A., Michel M.C., Insel P.A. 1992. Expression of renal a_1-adrenergic receptor subtypes in established hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*; 19: 857-862
15. Keffel S., Alexandrov A., Goepel M., Michel M.C. 2000. a_1-Adrenoceptor subtypes differentially couple to growth promotion and inhibition in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 272: 906-911
16. Knowlton K.U., Michel M.C., Itani M., Shubeita H.E., Ishihara K., Brown J.H., Chien K.R. 1993. The a_{1A}-adrenergic receptor subtype mediates biochemical, molecular, and morphologic features of cultured myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem*; 268: 15374-15380
17. Koopmans R.P., Insel P.A., Michel M.C. 2003. Pharmacogenetics of hypertension treatment: a structured review. *Pharmacogenetics*; 13: 705-713
18. Michel M.C., Bischoff A., Jakobs K.H. 2002. Comparison of problem- and lecture-based pharmacology teaching. *Trends Pharmacol Sci*; 23: 168-170
19. Michel M.C., Bischoff A., Meyer zu Heringdorf D., Neumann D., Jakobs K.H. 2002. Problem- vs. lecture-based pharmacology teaching in a German medical school. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 366: 64-68
20. Michel M.C., Bressel H.-U., Goepel M., Rübben H. 2001. A 6-months large-scale study into the safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol*; 51: 609-614
21. Michel M.C., Büscher R., Kerker J., Kraneis H., Erdbrügger W., Brodde O.-E. 1993. a_1-Adrenoceptor subtype affinities of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. Evidence for heterogeneity of chloroethylclonidine-resistant rat renal a_1-adrenoceptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 348: 385-395
22. Michel M.C., Flannery M.T., Narayan P. 2001. Worldwide experience with alfuzosin and tamsulosin. *Urology*; 58: 508-516
23. Michel M.C., Grübbel B., Taguchi K., Verfürth F., Otto T., Kröpfl D. 1996. Drugs for treatment of benign prostatic hyperplasia: affinity comparison at cloned a_1-adrenoceptor subtypes and in human prostate. *J Auton Pharmacol*; 16: 21-28
24. Michel M.C., Hanft G., Grob G. 1994. Functional studies on a_1-adrenoceptor subtypes mediating inotropic effects in rat right ventricle. *Br J Pharmacol*; 111: 539-546
25. Michel M.C., Hanft G., Grob G. 1994. Radioligand binding studies of a_1-adrenoceptor subtypes in rat heart. *Br J Pharmacol*; 111: 533-538
26. Michel M.C., Insel P.A. 1994. Comparison of cloned and pharmacologically defined rat tissue a_1-adrenoceptor subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 350: 136-142

27. Michel M.C., Jäger S., Casto R., Rettig R., Graf C., Printz M., Insel P.A., Philipp T., Brodde O.-E. 1992. On the role of renal a-adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*; 19: 365-370
28. Michel M.C., Kanczik R., Khamssi M., Knorr A., Siegl H., Beckeringh J.J., Brodde O.-E. 1989. a- and b-adrenoceptors in hypertension. I. Cardiac and renal a_1, b_1, and b_2-adrenoceptors in rat models of acquired hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*; 13: 421-431
29. Michel M.C., Mehlburger L., Bressel H.-U., Schumacher H., Schäfers R.F., Goepel M. 1998. Tamsulosin treatment of 19,365 patients with lower urinary tract symptoms: does comorbidity alter tolerability? *J Urol*; 160: 784-791
30. Michel M.C., Siepmann F., Büscher R., Philipp T., Brodde O.-E. 1993. Ontogenesis of sympathetic responsiveness in spontaneously hypertensive rats I. Renal a_1-, a_2- and b-adrenergic receptors and their signaling. *Hypertension*; 22: 169-177
31. Schäfers R.F., Fokuhl B., Wasmuth A., Schumacher H., Taguchi K., Mey C. de, Philipp T., Michel M.C. 1999. Differential vascular a_1-adrenoceptor antagonism by tamsulosin and terazosin. *Br J Clin Pharmacol*; 47: 67-74
32. Taguchi K., Saitoh M., Sato S., Asano M., Michel M.C. 1997. Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*; 280: 1-5
33. Taguchi K., Schäfers R.F., Michel M.C. 1998. Radioreceptor assay analysis of tamsulosin and terazosin pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*; 45: 49-55
34. Taguchi K., Yang M., Goepel M., Michel M.C. 1998. Comparison of human a_1-adrenoceptor subtype coupling to protein kinase C activation and related signalling pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 358: 100-110
35. Yang M., Reese J., Cotecchia S., Michel M.C. 1998. Murine $alpha_1$-adrenoceptor subtypes. I. Radioligand binding studies. *J Pharmacol Exp Ther*; 286: 841-847
36. Yang M., Ruan J., Voller M., Schalken J., Michel M.C. 1999. Differential regulation of human a_1-adrenoceptor subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 359: 439-446
37. Yang M., Verfürth F., Büscher R., Michel M.C. 1997. Is a_{1D}-adrenoceptor protein detectable in rat tissues? *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*; 355: 438-446