

Pharmakologische Bedeutung und Variabilität der Modulation und Induzierbarkeit von ABC-Membrantransportern

Projektleiter: Beck, Siegmund, Weitschiess, Cascorbi

(beck@uni-greifswald.de)

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Zahlreiche Arbeiten zum intestinalen Medikamententransport zeigen charakteristische Wirkungen der ABC-Membrantransporter (MT) P-Glykoprotein (P-gp), MRP2 und BCRP, wobei pharmakologische Interaktionen und die hohe Variabilität sowie deren Bedeutung als Resistenzfaktoren erst ansatzweise verstanden sind.

Die intestinalen MT-Funktionen werden bestimmt durch: 1. die basale Aktivität in der Mukosa, 2. Induktion, 3. Konkurrenz um MT-Bindungsstellen, 4. genetische Polymorphismen und 5. intestinal-segmental unterschiedliche Expression. Die hier bisher erzielten Erkenntnisse sind für das Verständnis von Bioverfügbarkeit und Arzneimittelinteraktionen wertvoll, eignen sich aber aufgrund der ursächlich nicht erfassten hohen Variabilität bisher nur bedingt als Grundlage für pharmakologische Vorhersagemodelle. So weist P-gp in vivo eine mehr als 50-fach unterschiedliche basale Expression auf, die durch die bisher funktionell charakterisierten genetischen MDR1 und MRP2-Polymorphismen nicht erklärt wird. Weiterhin wird die P-gp- und MRP2-Induktion u.a. über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) vermittelt, der nach Bildung eines Heterodimers mit dem Retinoid-X-Rezeptor an "PXR-responsive elements" von Promotoren bindet, wobei auch im PXR-Gen funktionell bedeutsame Polymorphismen beschrieben worden, deren Untersuchung hinsichtlich MT-Expression noch aussteht.

Zudem werden MT als Resistenzfaktoren von Krebszellen diskutiert, wobei auch hier die hohe Variabilität ungeklärt ist. Das Expressionsniveau verschiedener MT in phänotypisch resistenten malignen Patientenzellen wurde zwar oft auch als "überexprimiert" beschrieben, liegt generell jedoch viel niedriger als in selektionierten Zelllinien, bei denen durch MT-Modulation eine bis zu 1000-fache Wirkverstärkung erreicht wird. Eigene funktionelle Untersuchungen an malignen Patientenzellen zeigen, dass einzelne MT den Resistenzphänotyp hier nicht erklären können. Die nur geringe MT-Überexpression in Patientenzellen, die oft gleich-

zeitig mehrere MT umfaßt, gibt Hinweise dafür, dass der Resistenzphänotyp maligner Patientenzellen vermutlich durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren gleichzeitig generiert wird, wobei das Zusammenwirken mehrerer MT bedeutsam sein kann.

Im Projekt sollen daher wesentliche Fragen zur Variabilität der MT-abhängigen Bioverfügbarkeit von Medikamenten durch MT-Modulation, MT-Induktion und MT-Polymorphismen für die intestinale Medikamentenaufnahme und das Resistenzverhalten von Krebszellen beantwortet werden. Durch Spezifitätsuntersuchungen applizierbarer Substanzen soll ein definiertes und effektives Prüfsystem aus Modulator und aufzunehmenden Stoff an Probanden etabliert werden, mit dem eine MT-bezogene Variabilität Polymorphismen zugeordnet werden kann. Hierzu werden: 1. individuelle Bioverfügbarkeiten und Modulationseffekte mit genetischen Polymorphismen bestimmter MT (MDR1: G2677T/A, C3435T; MRP2: C24T, G1249A, C3972T) und biotransformierender Enzyme (CYP2D6, 2C9, 2C19) korreliert und 2. der intestinale Ort der Wirkstoffliberation mit Hilfe des Magnetic-Marker-Monitoring bestimmt und mit pharmakokinetischen Daten in Beziehung gesetzt. Darüber hinaus sollen mögliche Variabilitäten der Rifampicin-, Carbamazepin- und Zytostatika-vermittelten MT-Induktion polymorphismusbezogen über Reporterassays für bestimmte Kandidaten-Polymorphismen des MDR1- und MRP2-Gens untersucht werden. Zur Validierung von Resistenzfaktoren in Krebszellen sollen Targetmoleküle aus den Gruppen MT und Kinasen mit gap-ODNs spezifisch supprimiert und die Änderung des Resistenzphänotyps verfolgt werden.