

**Validierung von Determinanten der Zytostatika-Resistenz akuter Leukämien
im Kindesalter: Stellenwert der ABC-Transporter MRP4, MRP5 und MRP8
sowie cAMP/cGMP-abhängige Signalwege**

Prof. Dr. Christoph Ritter

(ritter@uni-greifswald.de)

Institut für Pharmakologie/Klinische Pharmakologie

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Zusammenfassung

Die Heilungsaussichten kindlicher Leukämien haben sich durch die fortlaufenden Verbesserungen stratifizierter intensiver Polychemotherapien in den letzten Jahrzehnten erheblich gebessert, aber es lassen sich nach wie vor einige Leukämiefälle nicht kurativ behandeln. Solche Hochrisikoleukämien sind oft schon anhand des initial ungünstigen Ansprechens auf Zytostatika erkennbar, das Therapieversagen korreliert daher überwiegend mit dem Phänotyp einer erhöhten Zytostatika-Resistenz. Als mögliche Determinanten dieser Resistenz werden bestimmte Transportproteine diskutiert, die Zytostatika aus dem Zellinneren verstärkt heraus transportieren und so ein Überleben der Zellen ermöglichen. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass bestimmte Mitglieder der MRP-Familie (MRP4, MRP5 und MRP8) auch Antimetaboliten wie Cytosinarabinsid, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin als Substrate effektiv transportieren und so eine Antimetabolitenresistenz generieren können. Da Antimetabolite bei der Behandlung akuter Leukämien von Kindern wesentlich sind, könnte der Hemmung dieser Transportproteine in kindlichen Blasten begleitend zu einer Chemotherapie eine therapeutische Bedeutung zukommen. Darüber hinaus werden auch endogene zyklische Nukleotide wie cAMP und cGMP durch MRP4, MRP5 und MRP8 transportiert. Zyklische Nukleotide wirken als zelluläre Signalvermittler, stehen selber unter der Kontrolle von Stickstoffmonoxid (NO) und können den programmierten Zelltod modulierend beeinflussen. Die Validierung der Resistenzrelevanz von MRP4, MRP5, und MRP8 sowie von cAMP, cGMP und NO für kindliche Leukämien stellen experimentelle Grundlagen dar, nach denen Transporter-gerichtete adjuvante Chemotherapien für die Behandlung von Kindern mit akuter Leukämie entwickelt werden können.