

Johanna Rose  
Dr. med.

## **Inhibition des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) durch anti-HIV-Wirkstoffe**

Geboren am 23.08.1979 in Hildesheim  
Staatsexamen am 26.04.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. J. Weiß.

Sicherheit und Effektivität der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) werden durch Erregerresistenz gegen die antiretroviralen Substanzen sowie häufig auftretende Arzneistoffinteraktionen eingeschränkt. Insbesondere können der Eintritt dieser Arzneistoffe in die Zielzellen, Arzneistoffverteilung und -elimination durch *ATP-binding cassette* (ABC)-Transporter modifiziert werden. Während P-Glykoprotein in dieser Hinsicht gut erforscht wurde, ist die Rolle des *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2) für die Wirksamkeit und die Interaktionen mit den antiretroviralen Substanzen noch nicht geklärt. Zielsetzung dieser Dissertation war daher, den Einfluss der am häufigsten verwendeten Protease-Inhibitoren (PIs), Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und des Nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors (NtRTI) Tenofovir auf die BCRP-Aktivität *in vitro* in **einem** Assay zu untersuchen, um die Ergebnisse uneingeschränkt miteinander vergleichen zu können.

Das Grundprinzip des angewandten BCRP-Inhibitionsassays basiert auf der Quantifizierung der Akkumulation des fluoreszierenden BCRP-Substrates Pheophorbid A in der BCRP-überexprimierenden Zelllinie MDCKII-BCRP verglichen mit der korrespondierenden Parentalzelllinie MDCKII, der dieser Transporter fehlt.

Gemäß der  $IC_{50}$ -Schätzung betrug die Rangfolge der BCRP-Inhibition: Lopinavir > Nelfinavir > Delavirdin > Efavirenz > Saquinavir > Atazanavir > Amprenavir > Abacavir. Während Nevirapin und Zidovudin nur eine schwache BCRP-Inhibition aufwiesen, konnte die inhibitorische Potenz von Ritonavir und Tipranavir aufgrund ihrer geringen Löslichkeit nicht berechnet werden. Alle anderen getesteten Substanzen (Indinavir, Didanosin, Emtricitabin,

Lamivudin, Stavudin, Tenofovir und Zalcitabin) zeigten keine inhibitorische Wirkung auf BCRP.

Zusammenfassend zeigte unsere *in vitro* Studie eine signifikante Inhibition von BCRP durch viele anti-HIV-Wirkstoffe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Inhibition von BCRP zu Arzneistoffinteraktionen, die während einer HAART *in vivo* beobachtet werden, und möglicherweise auch zu einer besseren Effektivität der antiretroviralen Kombinationstherapie durch erhöhte Wirkstoffspiegel der NRTIs beitragen könnte.