

Renata Emiliana Gologan
Dr. med.

ATP-abhängiger Transport von Dehydroepiandrosteronsulfat durch Mitglieder der Multidrug Resistance-Protein-Familie

| | |
|--|--|
| Geboren am | 21.04.1975 in Constanta, Rumänien |
| Reifeprüfung am | 14.06.1995 in Bensheim |
| Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2003/04 | |
| Physikum am | 24.03.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität |
| Klinisches Studium in | Mannheim |
| Praktisches Jahr in | Ludwigshafen, Liestal (Schweiz), Heidelberg |
| 3. Staatsexamen am | 11.11.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität |
| Promotionsfach: | Tumorbiochemie |
| Doktorvater: | Prof. Dr. med. Dietrich Keppler |

Die Membranproteine, die einen ATP-abhängigen Transport von anionischen und amphiphilen Konjugaten vermitteln, wurden als Mitglieder der Multidrug Resistance-Protein (MRP)-Familie identifiziert. Über sulfatierte Verbindungen als mögliche Substrate gab es zwar Hinweise, jedoch wurde noch keine kinetische Charakterisierung eines solchen Transports vorgenommen.

Dehydroepiandrosteronsulfat (3α -Sulfatodehydroepiandrosteron), DHEAS, ist das in höchster Konzentration vorkommende endogene Steroid im menschlichen Blut. DHEAS hat pharmakologische und nicht zuletzt psychotrope Effekte. Wir untersuchten die Rolle der Konjugat-Exporttransporter der Multidrug Resistance-Protein (MRP)-Familie MRP1 (ABCC1) und MRP2 (ABCC2) in Bezug auf den ATP-abhängigen Transport von DHEAS. Der Transport wurde an inside out-orientierten Membranvesikeln untersucht, die von Zellen, die das rekombinante Protein exprimierten, gewonnen wurden. Primär-aktiver Transport von DHEAS alleine konnte nur für MRP2 gezeigt werden. Dieser Transport konnte kompetitiv durch das Chinolinderivat MK571 und durch 3α -Sulfatolithocholyl-aurin gehemmt werden. In Anwesenheit von reduziertem Glutathion oder dem nichtreduzierenden, stabilen Derivat S-Methylglutathion, wurde DHEAS durch MRP1 mit einem K_m Wert von $0,8 \mu\text{M}$ transportiert. Der MRP2-vermittelte Transport von DHEAS wurde bei einer Substrat-Konzentration von $1 \mu\text{M}$ nur 1,4-fach durch S-Methylglutathion gesteigert, der K_m -Wert wurde jedoch von $54 \mu\text{M}$ auf $9 \mu\text{M}$ gesenkt. Für das unkonjugierte Dehydroepiandrosteron (DHEA) konnte kein ATP-abhängiger Transport gezeigt werden, auch nicht in Anwesenheit von Glutathion. Diese Ergebnisse, in Verbindung mit der gewebespezifischen Lokalisation von MRP1 und MRP2, deuten darauf hin, dass MRP1 eine wichtige Rolle spielt bei der Freisetzung von DHEAS aus der Nebennierenrinde sowie bei dessen Transport über die Blut-Hirn-Schranke. MRP2 könnte zur hepatobiliären und renalen Ausscheidung dieses physiologisch und pharmakologisch wichtigen Steroidhormons beitragen.