

Sven Mahner
Dr. med.

Expression und Lokalisation der Multidrug Resistance Proteine 2 und 3 im Rattendarm

Geboren am 28.09.1975 in Hannover
Reifeprüfung am 16.05.1995 in Hannover
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2003
Physikum am 10.09.1998 an der Universität des Saarlandes, Homburg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Boston, New York, Zürich und Heidelberg
Staatsexamen am 30.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. D. Rost

Mrp2 und Mrp3 sind Mitglieder der Multidrug Resistance Protein-Familie. Sie gehören zur Gruppe der ABC-Transporter, die Substrate unter ATP-Verbrauch über die Zell-membran transportieren.

Mrp2 kommt in polarisierten Zellen an der apikalen Membrandomäne vor, Mrp3 ist an der basolateralen Membran lokalisiert. Das Substratspektrum beider Transporter besteht aus Konjugaten lipophiler Substanzen mit Glutathion, Glukuronat und Sulfat. Sie unterscheiden sich jedoch in Bezug auf die Transport-Kinetik einzelner Substrate.

Um die Rolle von Mrp2 und Mrp3 beim Stofftransport im Darm zu erforschen, wurde ihre Expression und Lokalisation in den verschiedenen Abschnitten des Rattendarmes mit Hilfe von RT-PCR, Immunblot und Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht.

Die mRNA von *Mrp2* konnte im Duodenum, Jejunum und Ileum nachgewiesen werden, nicht jedoch im Colon. *Mrp3*-mRNA fand sich in allen Darmabschnitten, mit Schwerpunkt in den distalen Abschnitten.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Expression von Mrp3-Protein im Rattendarm nachgewiesen. Im Gegensatz zu Mrp2, welches ausschließlich an der apikalen Membran von Enterozyten der proximalen Dünndarmabschnitte vorkommt, befindet sich Mrp3 in großer Menge an der basolateralen Membran von Enterozyten des Ileum und Colon. In geringerem Maße kommt Mrp3 auch in den proximalen Abschnitten des Darmes vor. Mrp2 und Mrp3 finden sich hauptsächlich in lumennahen Zellen, während sie im Bereich der Darmkrypten nicht nachweisbar sind.

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass Mrp3 am ATP-abhängigen Transport von organischen Anionen, insbesondere von Gallensalzen, Steroiden, Vitaminen und Medikamenten, aus der Darmzelle in den Blutkreislauf beteiligt ist. Mrp2 kann eine Schutzbarriere gegen schädliche Nahrungsbestandteile und Medikamente darstellen, die über den Verdauungstrakt in den Enterozyten gelangen. Das analoge Vorkommen von Enzymen des Phase-II-Metabolismus legt eine gemeinsame Expression und kooperative Funktion von Konjugationsenzymen und Konjugatexportpumpen nahe.