



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Wirksamkeit von Antibiotika auf das intrazelluläre Bakterienwachstum in multidrugresistenten und in sensitiven Tumorzelllinien

Autor: Robert Figl
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. T. Nichterlein

Resistenzen gegen antimikrobielle und antitumoröse Chemotherapeutika sind verantwortlich für das Versagen dieser Substanzen bei der Behandlung von Infektionen und malignen Tumoren. Anhand zweier Tumorzelllinien, deren Multidrugresistenz (MDR) durch das ATP-abhängige transmembrane Transportsystem MRP1 vermittelt wird, sowie deren sensitiven Vergleichszelllinien wurde die intrazelluläre Wirksamkeit verschiedener Antibiotika auf bakterielle Infektionen *in vitro* untersucht. Für das P-Glykoprotein (PGP), ein weiteres MDR vermittelndes Transportsystem, waren derartige Untersuchungen bereits durchgeführt worden. Von einer aktiven Ausschleusung der untersuchten Substanzen durch die resistenten Zellen kann ausgegangen werden, wenn die eingesetzten Konzentrationen zur Reduktion des Bakterienwachstums deutlich höher lagen als in den sensitiven Zellen.

Als Resultate dieser Arbeit zum MRP1 sowie vorhergehender Arbeiten aus demselben Labor zum PGP können Antibiotika in vier Gruppen eingeteilt werden:

1. Substanzen, die eine reduzierte Wirksamkeit nur in MRP1 exprimierenden Zellen aufwiesen und somit vermutlich durch MRP1 ausgeschleust werden. Hierzu gehören die Beta-Lactame Ampicillin und Penicillin G. Difloxacin wird vorläufig auch in diese Gruppe eingeordnet, da für PGP exprimierende Zellen keine Untersuchungen mit Difloxacin vorliegen.
2. Substanzen, die eine reduzierte Wirksamkeit sowohl in MRP1 als auch in PGP exprimierenden Zellen aufwiesen. Dazu gehören Trimethoprim, Doxycyclin, Ciprofloxacin und Chloramphenicol. Für Clindamycin waren die Ergebnisse dieser Arbeit in den beiden MRP1 exprimierenden Zelllinien widersprüchlich, insgesamt scheint es allerdings Substrat von beiden Transportern zu sein.
3. Substanzen, die nur aus PGP nicht aber aus MRP1 exprimierenden Zellen ausgeschleust wurden. In dieser Gruppe finden sich Cefoperazon, die Streptogramine Pristinamycin und RP 59500, Rifampicin sowie die meisten der untersuchten Makrolide.
4. Substanzen, deren Wirksamkeit weder in MRP1 noch in PGP exprimierenden Zellen eingeschränkt war. Hierzu gehören Sulfamethoxazol, Fusidinsäure, Ofloxacin und Fosfomycin. Eventuell ist auch Clinafloxacin hier einzuordnen, allerdings wurden für PGP noch keine Untersuchungen durchgeführt.

Für Nitrofurantoin lassen die vorliegenden Ergebnisse keine abschließende Beurteilung zu, da sich in MRP1 exprimierenden Zellen widersprüchliche Ergebnisse fanden und keine Untersuchungen für PGP vorliegen.

Der Mechanismus der Interaktion mit den Transportsystemen scheint meist in einer kompetitiven Hemmung zu bestehen, da Substanzen wie z.B. Penicillin G oder Makrolide sowohl die Resistenz gegen Zytostatika durch Sättigung der Bindungsstellen am MRP1 bzw. PGP aufheben können als auch selbst durch MRP1 bzw. PGP exportiert werden.

Klinische Bedeutung haben die vorliegenden Ergebnisse für die Therapie intrazellulärer Infektionen in Zellen, die das jeweilige Transportsystem exprimieren. Hierzu gehören neben Tumorzellen auch viele gesunde Gewebe, in denen die Membrantransporter physiologische Aufgaben im Rahmen der Detoxifikation erfüllen. Bei der Auswahl geeigneter Substanzen in der antimikrobiellen Therapie sollten diese Ergebnisse zusätzlich zur allgemeinen Pharmakokinetik und -dynamik berücksichtigt werden.