

Katharina Bahr

Dr. med

Die Rolle von p-Glykoprotein im transplazentären Transport chemotherapeutischer Substanzen bei der Behandlung des Schwangerschafts-assoziierten Mammakarzinoms

Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Christof Sohn

In dieser Studie sollte der Zusammenhang zwischen der p-Glykoproteinexpression und der Plazentagängigkeit von einigen zur Therapie des Mammakarzinoms etablierten chemotherapeutischen Substanzen eruiert werden.

Ingesamt zeigte sich eine niedrige plazentäre Clearance für Paclitaxel und Epirubicin, was die Annahme unterstützt, dass beide Substanzen durch plazentäre Barriereproteine an ihrer Passage gehindert und unter anderem mögliche p-Glykoprotein-Substrate sind.

Auf der anderen Seite zeigte sich eine hohe Plazentagängigkeit von Cyclophosphamid, was hervorhebt, dass Cyclophosphamid kein Substrat plazentärer Transportproteine und insbesondere kein Substrat von P-gp darstellt und somit für eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht geeignet ist.

Tendenziell zeigte sich mit steigender p-Glykoprotein-Expression eine erniedrigte Clearance aller zu untersuchenden Substanzen. Wie bereits in vielen Veröffentlichungen vermutet, unterstützt auch unsere Versuchsreihe die Annahme, dass verschiedene Umweltfaktoren Einfluss auf die Expression von P-gp haben.

Unter anderem konnte eine stärkere P-Glykoproteinexpression in Plazenten aus Sectio Cesareae im Vergleich zu Plazenten aus vaginalen Entbindungen festgestellt werden. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass intrapartale Prozesse entweder die Struktur von p-Glykoprotein zerstören oder vom maternalen Organismus exprimierte Substanzen P-gp als Rezeptor vollständig binden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass im Falle einer Zytostatikaeinnahme von Schwangeren peripartal eine Sectio cesareae der vaginalen Entbindung vorzuziehen ist.

Des Weiteren wird vermutet, dass die Expression von p-Glykoprotein ab der 37. Schwangerschaftswoche stärker ausgeprägt ist als am Anfang des dritten Trimesters.

Als Schlussfolgerung lässt sich konstatieren, dass P-Glykoprotein ein in verschiedenen Organsystemen gebildetes Barriereprotein darstellt, welches stark in Transport und Verstoffwechslung von Xenobiotika involviert ist. Daher ist die detaillierte Kenntnis über seine

Struktur und Funktion nicht nur für die onkologischen Disziplinen von besonderer Wichtigkeit. Insbesondere aber in der Krebstherapie wird P-gp durch seine Präsenz auf Tumorzellen eine immer größere Rolle zuteil. Auch bei der Optimierung von Tumortherapien könnten P-Glykoprotein-modifizierende Medikamente wichtig sein. Gestationsbedingte Veränderungen der p-Glykoproteinexpression und –aktivität sollten in den Fokus der Untersuchung des transplazentären Transports von Xenobiotika rücken.

Die Rolle der plazentären ABC Transporter als Schutz vor fetaler Xenobiotika-Exposition sollte weiter erforscht werden. Für eine große Anzahl an Medikamenten, die Schwangeren teilweise routinemäßig appliziert werden, konnte bisher noch nicht eruiert werden, ob sie gegebenenfalls Substrate oder Inhibitoren jener Transporter sind. Die Erforschung könnte zur Minimierung fetaler Risiken beitragen.

Das humane Plazentamodell im Sinne einer ex-vivo Perfusion stellt dafür nach wie vor ein wichtiges Utensil zur Einschätzung einer potenziellen Fetotoxizität der Substanzen dar.

Auch gibt es Bedarf an der Erforschung von Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitiger Applikation verschiedener Pharmaka und deren Einfluss auf die plazentäre Barriere.

Die Möglichkeiten der Aktivierung der p-Glykoproteinexpression müssen geprüft werden, um durch hohe P-gp-Expression aktiv den Schutz des Fetus vor toxischen Substanzen, insbesondere in frühen Stadien der Schwangerschaft, zu verstärken.

Auch in Zukunft sollte bei der Applikation von potenziell fetotoxischen Medikamenten während der Schwangerschaft auf Substanzen zurückgegriffen werden, die mit plazentären Effluxtransportern wie P-gp interagieren und damit die fetale Exposition minimieren. Die präzisere Kenntnis der Identität, Lokalisation und Regulation der plazentären Transporter kann der ex-vivo Perfusion zu einem noch breiteren Nutzen verhelfen. Dabei hilft die genaue Kenntnis spezifischer Inhibitoren und Induktoren, um die fetale Exposition bereits vor der Medikamentenapplikation genau einschätzen zu können.

Auch viele andere epidemiologisch relevante Erkrankungen, die in eine Schwangerschaft fallen können, bedürfen einer genauen Analyse auf die Plazentagängigkeit der bei diesen Entitäten häufig applizierten Medikamente. Neben Hepatitis und HIV werden in Zukunft vermutlich auch tropische Infektionskrankheiten, wie beispielsweise die Malaria, näher untersucht werden.