

Thesen zur Dissertation

- Normale humane Bronchialepithelzellen und periphere Lungenzellen können aus Resektionsmaterial von histologisch normalem Lungengewebe angelegt werden. Die Explantkulturen zeigen über mehrmonatige Gesamtdauer ein stabiles morphologisches Bild.
- Die topographische Verteilung von Lungenzellen aus proximalen und distalen Lungenabschnitten kann partiell in vitro mit differenzierter Morphologie der Kulturen nachgebildet werden.
- Die Expression von MRP-Isoformen 1 bis 5 kann in Lungenzellkulturen in situ immunhistochemisch nachgewiesen werden. Mittels Laser-Scanning Mikroskopie kann die intrazelluläre Verteilung von MRP Proteinen an kultivierten Lungenzellen nachgewiesen werden.
- Die MRP1 Transportaktivität kann in vitro an adhärenenten Zellen in der Einzelzellfluorometrie quantitativ erfasst werden. Damit steht ein Instrument zur nicht-invasiven Messung an vitalen Zellkulturen zur Verfügung, und es kann zur Ermittlung von Zeitreihen im Konzentrationsverlauf von Indikatorsubstanzen genutzt werden.
- Normale bronchiale Epithelzellen lassen sich in vitro zur Ausbildung eines polarisierten Phänotyps anregen, wenn die Kulturen in einer dry-wet Kondition gehalten werden.
- Alle untersuchten MRP-Isoformen 1-5 werden in der Tumorzelllinie A549 ausschließlich in der Zellmembran gefunden.
- In normalen humanen Bronchialepithelzellen ist die Expression und intrazelluläre Verteilung zwischen den Isoformen unterschiedlich. MRP 2, 4 und 5 werden intrazellulär in der Membran von Vesikeln gefunden, während MRP 1 und 3 ausschließlich in der Zellmembran vorhanden ist.

- In Bronchialepithelzellen, welche in der dry-wet Bedingung kultiviert wurden, zeigte sich eine deutliche Polarisierung in der Verteilung von MRP 1 Protein, das in der basolateralen Zellmembran nicht aber in der apikalen Membran zu finden ist.
- Das MRP1 Protein ist funktionell aktiv und kann durch den Leukotrien-Inhibitor MK571 gehemmt werden.
- Regulatoren des Glutathion-Pools – Buthionin-Sulfoximin und N-Acetylcystein – beeinflussen die Transportaktivität deutlich. Durch Regulierung des Glutathiongehaltes der Zellen wird die MRP Aktivität kurzfristig gesteuert.
- MRP-Transporter können Schlüsselprozesse für verschiedene toxische Mechanismen sein, da sie durch externe Faktoren moduliert werden können und auf zellulärem Niveau in die Wirkungskette toxischer Wirkungen eingreifen, ohne mit dem Target der Wirkung interagieren zu müssen. Die wesentliche Konsequenz einer Aktivitätssteigerung ist ein schnellerer Export potentiell toxischer Substanzen – daher ist vorwiegend eine Schutzfunktion zu erwarten.