

1 Einleitung

Bei der Chemotherapie zur Behandlung von malignen Tumoren beobachtet man sehr häufig das Auftreten von Kreuzresistenzen gegen viele strukturell nicht verwandte Substanzen. Dieses Phänomen der Multidrug Resistance (MDR) wurde das erste Mal Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts von *Keld Danø* beschrieben [Danø 1973]. Dafür verantwortlich zeigte sich ein 170 kDa großes Membranprotein, das die Permeabilität der Zellmembran veränderte, weshalb es den Namen P-Glykoprotein (P für permeability) erhielt [Juliano; Ling 1976]. Neben dem P-Glykoprotein (P-gp) sind heute eine Reihe weiterer Transportproteine bekannt, die für die Ausbildung körpereigener Resistenzen gegen Zytostatika, Antibiotika sowie HIV-Protease- und ReverseTranskriptase-Inhibitoren verantwortlich sind. Die MDR stellt somit als limitierender Faktor bei der Behandlung mit diesen Arzneistoffen eines der Hauptprobleme für eine erfolgreiche Therapie dar [Kartner et al. 1983]. Die Ursache für MDR ist hauptsächlich in der Überexpression von transmembranären sowie zellulären Transportsystemen zu sehen. Diese so genannten Effluxpumpen sind in der Lage, Xenobiotika unter Energieverbrauch aus den Zielzellen in den Extrazellularraum zu transportieren, was teilweise auch schon während der Diffusion von Substanzen durch die Zellmembran geschieht. In der Folge sinkt die Konzentration applizierter Pharmaka unter die wirksame Dosis, so dass sie für eine effektive Therapie nicht mehr ausreicht. Die für den Transport notwendige Energie wird durch Hydrolyse von ATP (Adenosintriphosphat) zur Verfügung gestellt [Horio et al. 1988] für das die beteiligten Proteine eine charakteristische Bindungsstelle besitzen. Deshalb werden sie in der Gruppe der ABC-Transporter (ATP binding cassette) zusammengefasst [Walker et al. 1982]. Sie sind im Organismus weit verbreitet, werden aber besonders stark in Tumorzellen exprimiert.

Zwar sind die Transporter sättigbar, allerdings führen Dosiserhöhungen hier eher zu steigenden Nebenwirkungen als zum gewünschten Effekt, da das therapeutisch vertretbare Maß häufig überschritten wird. So ist es unter anderem Ziel der heutigen Forschung, Möglichkeiten zu finden die Transportprozesse zu beeinflussen, um die MDR zu überwinden und Resistenzentwicklungen einzugrenzen.

Zahlreiche unterschiedliche Arzneistoffe verfügen über gute MDR-modulatorische Eigenschaften bei *in vitro* Anwendung. Problematisch ist dagegen der Einsatz *in vivo*, da

die eigentliche Hauptwirkung der Pharmaka nun als unerwünschte Nebenwirkung auftritt. Hinzu kommt, dass eine Hemmung von Transportprozessen hoher Plasmaspiegel bedarf, die aber das vom Organismus tolerierte Maß an Arzneistoff überschreiten.

Aus diesen so genannten Modulatoren der I. Generation wurden durch strukturelle Modifikationen und Verwendung weiterer, neuartiger Strukturen Modulatoren der II. und III. Generation entwickelt, die sich durch eine deutlich verbesserte Wirksamkeit und verringerte Nebenwirkungen auszeichnen [Liskovitch; Lavie 2002]. Trotz intensiver Bemühungen sind bis heute keine Arzneistoffe mit MDR-modulatorischer Wirkung auf dem Markt, so dass weitere Untersuchungen und Forschungsarbeit nötig sind.