VERBESSERUNG DER GEHIRNVERTEILUNG VON ARZNEISTOFFEN



Projektträger:
AIT Austrian Institute of Technology

Wissenschaftliche Leitung:
Oliver Langer

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Institute of Science and Technology Austria (IST Austria)

Forschungsfeld:
Pharmakologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS15-003

Projektbeginn: 01. Dezember 2016

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 292.110,00

Kurzzusammenfassung:
Viele Erkrankungen des Gehirns (z.B. Tumore, M. Alzheimer) können nicht adäquat behandelt werden, obwohl Arzneistoffe zur Verfügung stünden, die auf für die Krankheit relevante molekulare Zielstrukturen im Gehirn wirken. Eine Erklärung hierfür ist die mangelnde Fähigkeit vieler Arzneistoffe die Blut-Hirn Schranke (BHS) zu durchdringen, wodurch therapeutisch wirksame Arzneistoff Konzentrationen im Gehirn nicht erreicht werden können. Ein wichtiges Hindernis in der Gehirn-Verteilung von Arzneistoffen sind die Efflux Transporter P-glycoprotein (P-gp) und Breast cancer resistance protein (BCRP). Diese beiden Transporter sind in der Endothelzellen Membran von Gehirnkapillaren, die die BHS bilden, lokalisiert, wo sie ihre Substrate zurück ins Blut pumpen. Eine vielversprechende Strategie zur Verbesserung der Gehirn-Verteilung von Arzneistoffen ist die gleichzeitige Verabreichung von Hemmstoffen dieser Transporter. Weil P-gp und BCRP in der Lage sind einander funktionell zu kompensieren ist es essentiell duale P-gp/BCRP Inhibitoren zur Erhöhung der Gehirn-Verteilung von dualen P-gp/BCRP Substraten zu verwenden. Obwohl einige experimentelle P-gp/BCRP Inhibitoren bekannt sind (z.B. Elacridar und Tariquidar), ist die Anwendung dieser nicht zugelassenen Substanzen im Menschen aus Sicherheitsgründen und wegen beschränkter Verfügbarkeit nicht leicht möglich. Eine Alternative zum Gebrauch dieser experimentellen P-gp/BCRP Inhibitoren wäre die Verwendung von zugelassenen Arzneistoffen, von denen bekannt ist, dass sie P-gp und BCRP hemmen. Hierfür werden Arzneistoffe benötigt, die ausreichend sicher sind, damit sie in höherer als therapeutischer Dosierung verabreicht werden können, um ausreichend hohe Plasmakonzentrationen zur Hemmung von P-gp und BCRP an der BHS zu erreichen. Ziel dieses Projektes ist es Arzneistoffe aus der Klasse der Tyrosinkinase Inhibitoren zu identifizieren (z.B. Regorafenib, Lapatinib, Erlotinib, Nilotinib), die P-gp und BCRP an der BHS bei klinisch erreichbaren Plasmakonzentrationen hemmen können. Wir werden zwei radioaktiv markierte Krebsmedikamente und Modell Substrate von P-gp/BCRP (Erlotinib und Topotecan) verwenden um i) in vitro Transporter Hemmung in Zell-Linien die humanes P-gp und BCRP exprimieren und ii) in vivo Transporter Hemmung an der BHS von Ratten mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu untersuchen. Die Verfügbarkeit eines zugelassenen und sicheren P-gp/BCRP Inhibitors wird eine Anwendung zur Erhöhung der Gehirn-Verteilung von Arzneistoffen im Menschen ermöglichen und damit die Behandlung von Erkrankungen des Gehirns signifikant verbessern.

Schlüsselbegriffe:
oncology, neurology