

Kurztitel:

In-vitro-Photogenotoxizitätsprüfung

Thema bzw. Fragestellung:

In-vitro-Tests zur Photogenotoxizitätsprüfung als Ersatz von Photokanzerogenitätsstudien an Nagern (BMBF-Verbundvorhaben).

Verantwortliche Wissenschaftler:

Dr. Peter Kasper

Dr. Roland Frötschl

Abstract:

Stoffe, die unter dem Einfluss von Sonnenlicht zur Bildung reaktiver Zwischenprodukte photoaktiviert werden, können bei dermalen Exposition DNA-Schädigungen auslösen und somit das Risiko UV-bedingter Hauttumoren erhöhen. Eine Bewertung des photokanzerogenen Potenzials als Teil der Sicherheitsprüfung von bestimmten Arzneiwirkstoffen ist daher unerlässlich. Gegenwärtig wird die experimentelle Prüfung auf Photokanzerogenität meist in einer mit erheblichen Belastungen für die Tiere verbundenen 1-Jahres-Studie an haarlosen Mäusen durchgeführt. Das vorliegende Projekt hat zum Ziel, zwei In-vitro-Photogenotoxizitätstests (Nachweis von DNA-Schädigung auf molekularer und chromosomaler Ebene) im Rahmen einer Ringstudie als mögliche Alternativen zur Voraussage des photokanzerogenen Potenzials zu prävalidieren. An der Ringstudie beteiligen sich neben dem BfArM sechs weitere Laboratorien aus dem Bereich der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie, Auftragsforschung und Universität sowie die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET). Insgesamt wurden 13 ausgesuchte Substanzen in beiden Methoden unter geblindeten Bedingungen bezüglich Photogenotoxizität geprüft. Die Testsubstanzen decken ein repräsentatives Spektrum von UV-absorbierenden Stoffen mit photogenotoxischen und nicht-photogenotoxischen Eigenschaften ab; u.a. wurden bekannte Arzneistoffe wie Chlorpromazin, 8-Methoxypsoralen, Lomefloxazin, Ciprofloxazin, Methylen Blau, Chlorhexidin, Ketoprofen eingesetzt. Die Testsubstanzen wurden so auf die Labore aufgeteilt, dass jede Substanz in jedem der beiden Testsysteme in mindestens 3 Laboren geprüft wurden. Die einzelnen Studien des Projektes sind abgeschlossen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt gegenwärtig und soll Erkenntnisse zu folgenden Aspekten liefern:

- Bewertung der Transferierbarkeit der Methoden auf andere Labors
- Beurteilung der Reproduzierbarkeit von Testergebnissen innerhalb und zwischen den verschiedenen Labors
- Entwicklung von zuverlässigen Kriterien für einen positiven Befund
- Bewertung der Sensitivität/Spezifität beider Modelle anhand des Vergleichs der Testergebnisse mit publizierten Befunden aus anderen Photogenotoxizitätstests und aus In-vivo-Kanzerogenitätsstudien
- Entwicklung von Prädiktionsmodellen

Insgesamt kann erwartet werden, dass die Ergebnisse des Projektes zur Entwicklung verbesserter Protokolle der untersuchten In-vitro-Photogenotoxizitätstests beitragen, die den regulatorischen Anforderungen gerecht werden und somit eine Anwendung in der Routineprüfung ermöglichen. Ein Abschlussbericht des Vorhabens ist für die 2. Jahreshälfte 2005 vorgesehen.

Laufzeit:

01.12.2002 – 30.11.2004 (BMBF-geförderte Experimentalphase), Datenauswertung läuft.

Kooperationspartner

(weitere Teilnehmer am Verbundvorhaben):

Institut f. Pharmazie d. Universität Mainz, Bayer HealthCare, Cosmital SA, Hoffmann-La Roche Ltd, Novartis Pharma AG, RCC Cytotest Cell Research GmbH, ZEBET d. BfR

Publikationen des Fachgebietes zum Thema Photogenotoxizitätprüfung:

Müller L, Brendler-Schwaab S, Kasper P, Kersten B: In vitro Methoden zur Prüfung von Arzneimitteln auf phototoxische/photokanzerogene Eigenschaften. ALTEX 18, 2001, 117-121.

Zhang J, Kersten B, Kasper P, Müller L: Photogenotoxicity and apoptosis in human HaCaT keratinocytes induced by 8-methoxypsoralen and lomefloxacin. Environ. Mutagen Res. 23, 2001, 89-96.

Kersten B, Kasper P, Brendler-Schwaab S, Müller L: Effects of visible light absorbing chemicals in the photo-micronucleus test in Chinese hamster V79 cells. Environ. Mutagen Res. 23, 2001, 97-102.

Kersten B, Kasper P, Brendler-Schwaab S, Müller L: Use of the photo-micronucleus assay in Chinese hamster V79 cells to study photochemical genotoxicity. Mutat. Res. 519, 2002, 49-66.

Abstracts / Präsentationen:

Kasper P, Aeby P, Brendler-Schwaab S, Epe B, Frötschl R, Hertel C, Kirchner S, Liebsch M, Meurer K, Plappert-Helbig U, Schmidt E: Photo comet assay and photo micronucleus test in vitro: Contributions to the validation in a collaborative study. 35th Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, 2005, Kos, Greece.

Kasper P, Aeby P, Brendler-Schwaab S, Epe B, Frötschl R, Hertel C, Kirchner S, Liebsch M, Meurer K, Plappert-Helbig U, Schmidt E: Assessment of the performance of in vitro photogenotoxicity assays: Results of a collaborative study with 13 coded test chemicals. 5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life sciences, 2005, Berlin.