

Kurztitel:

Mitochondriale Toxizität von Arzneistoffen

Thema/Fragestellung:

Untersuchungen zum Einfluss von Arzneistoffen auf die mitochondriale RNA-Synthese und die mitochondriale Funktion in HepG2 Zellen am Beispiel der Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren und Ethidiumbromid

Zuordnung zu dem Forschungsschwerpunkt: Methodenforschung

Modul: Neue Prüfmethode

Verantwortliche Wissenschaftlerin

Dr. rer. nat. Doris Höschele

Abstract:

Es existieren eine Reihe von Substanzen, die zu einer Abnahme des mitochondrialen (mt) DNA-Gehalts in der Zelle führen können. Hierzu zählen Arzneistoffe wie HIV-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs), bakterielle Typ II Topoisomerase Inhibitoren (Nalidixinsäure, Ciprofloxacin) sowie DNA-interkalierende Substanzen (Ethidiumbromid). Diese Substanzen reduzieren über ganz unterschiedliche Wirkungsmechanismen den mtDNA-Gehalt.

Eine Gruppe von Arzneistoffen, deren mitochondriale Toxizität gut beschrieben und untersucht worden ist, sind die NRTIs. Für diese Substanzen konnte, als Auslöser für die Beeinträchtigung der mtDNA-Synthese, eine Hemmung der zellulären DNA-Polymerase γ nachgewiesen werden. Daneben werden weitere Mechanismen, wie Störung der mitochondrialen RNA-Synthese oder Wirkungen auf die mitochondriale Atmungskette, diskutiert, die zur mitochondrialen Toxizität beitragen. Das Potential zur Auslösung einer mitochondrialen Toxizität und deren Organmanifestationen beim Patienten sind für die einzelnen Vertreter der NRTIs sehr unterschiedlich.

Die NRTIs wurden in zahlreichen in-vitro Studien auf ihr Potential zur Auslösung einer mitochondrialen Toxizität hin untersucht. Wenige Studien existieren jedoch, in denen deren Einfluss auf die mtRNA-Synthese oder die mitochondriale Funktion untersucht wurde. Solche Studien könnten nützlich sein, um weitere Auswirkungen auf die Zelle zu erkennen und möglicherweise zur Aufklärung der organspezifischen Toxizität der NRTIs beitragen.

Ziel des Projekts ist es, ein Zellkulturmodell mit HepG2-Zellen zu entwickeln welches geeignet ist, Einflüsse von Arzneistoffen auf die mtRNA-Synthese und die Mitochondrienfunktion zu erkennen. Als Modellsubstanzen sollen verschiedene NRTIs, mit unterschiedlichem Potential zur Auslösung einer mitochondrialen Toxizität, sowie Ethidiumbromid (EtBr), welches üblicherweise zur Herstellung mtDNA-freier Zellkulturen dient, eingesetzt werden. Dieses Modell könnte zur Entwicklung von sichereren und wirksameren Arzneistoffen beitragen.

Vorgesehene Laufzeit:

2 Jahre

Publikationen:

Höschele D, 2006. Cell culture models for the investigation of NRTI-induced mitochondrial toxicity. Relevance for the prediction of clinical toxicity. *Toxicology in Vitro* 20, 2006, 535-546.

Höschele D, Wiertz M, Garcia-Moreno I, 2006. Investigating mitochondrial toxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and ethidium bromide in HepG2 cells. *Archives of Pharmacology*, Vol 372, Suppl 1, No 386, p 103 (Posterabstract)

Höschele D, Garcia Moreno I, Wiertz M, 2006. Investigating mitochondrial toxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and ethidium bromide *in ovo*. *ALTEX* 23: 98 (Posterabstract)

Höschele D, Garcia Moreno I, Wiertz M, 2007. Mitochondrial toxicity of combinations of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) – Investigation of potential additive or synergistic toxic effects in HepG2 cells. *Archives of Pharmacology*, Vol 375, Suppl. 1: No. 375, p 77 (Posterabstract)

Garcia Moreno I, Wiertz M, Höschele D, 2007. Development of an *in ovo* model for investigation of mitochondrial toxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Archives of Pharmacology*, Vol 375, Suppl. 1: No. 487, p 96 (Posterabstract)

Laufende Doktorarbeit:

Garcia Moreno I: Untersuchung der mitochondrialen Toxizität von Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren *in ovo*.

Beginn: Januar 2005