

Projektinformationen

Kurztitel

Mitochondriale Toxizität von Arzneistoffen

Thema/Fragestellung

Beeinflussung der mitochondrialen Proteinsynthese von HepG2 Zellen (humane Hepatomzelllinie) durch die antibakteriellen Substanzen Chloramphenicol, Tetracyclin und Linezolid

Zuordnung zum Forschungsschwerpunkt: Methodenforschung

Modul: Neue Prüfmethode

Verantwortliche Wissenschaftlerin

Frau Dr. Doris Höschele

Abstract

Mehrere Klassen von Antibiotika üben ihre antibakterielle Wirkung über eine Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese aus. Die mitochondriale Proteinsynthese ähnelt in vielen Aspekten der von Prokaryonten und kann daher auch durch Antibiotika beeinflusst werden, die die bakterielle Proteinsynthese hemmen. Dieses konnte bereits für eine Reihe von Antibiotika, wie Tetracyclinen, Oxazolidinonen und Chloramphenicol, experimentell gezeigt werden. Die toxischen Effekte dieser Substanzen auf die Mitochondrien werden mit dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen beim Patienten in Zusammenhang gebracht.

Die Untersuchung auf mitochondriale Toxizität von Antibiotika, die ihre antibakterielle Wirkung über eine Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese entfalten, ist für die Entwicklung von sicheren Arzneimitteln und für die Nutzen-Risikobewertung von großer Bedeutung. Allerdings ist hierfür ein standardisiertes in-vitro Testsystem noch nicht verfügbar.

Ziel des Projekts ist es, ein Zellkulturmodell mit HepG2-Zellen zu entwickeln, welches geeignet sein könnte, Einflüsse von Arzneistoffen auf die mitochondriale Proteinsynthese zu erkennen. Als Modellsubstanzen werden Chloramphenicol, Tetracyclin und Linezolid eingesetzt.

Die Bestimmung der mitochondrialen Proteinsynthese erfolgt mittels Western Blot-Analyse. Parallel dazu erfolgt eine Quantifizierung der mitochondrialen DNA und RNA mittels real-time PCR-Analyse und die Bestimmung des Laktatgehalts im Medium, als ein Marker der mitochondrialen Funktion.

Dieses Modell könnte zur Entwicklung von sichereren Arzneistoffen beitragen.

Vorgesehene Laufzeit

2 Jahre

Kooperation

-

Publikation(en):

-