

Kurztitel:
Toxikogenomik

Thema bzw. Fragestellung:

Anwendung von Genexpressionstools (DNA-Microarrays) zur Identifizierung (geno)toxischer Wirkmechanismen. Das Projekt ist dem Modul „Zelldysfunktion“ im Forschungsschwerpunkt „Wirkungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten“ zuzuordnen.

Verantwortliche Wissenschaftler:

Dr. Peter Kasper (25.04) / Dr. Roland Frötschl (25.01)

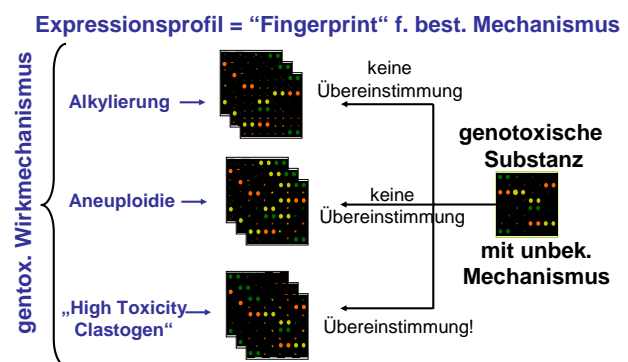
Abstract:

Bei der Bewertung positiver Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsbefunde von Arzneiwirkstoffen sind Kenntnisse über die zugrunde liegenden Wirkmechanismen von entscheidender Bedeutung in Hinblick auf mögliche Anwendungsrisiken. Neue Methoden der molekularen Toxikologie bieten hier vielversprechende Möglichkeiten, das Prädiktionspotenzial herkömmlicher Testmodelle zu verbessern. Mit der Anwendung sog. DNA-Microarrays ist es möglich, das Expressionsmuster einer hohen Anzahl von Genen („fingerprints“) gleichzeitig zu analysieren und damit komplexe, expositionsbedingte Veränderungen in Zellen und Geweben zu erfassen und zu klassifizieren. Im Vorhaben soll an Hand eines etablierten Testmodells zum Nachweis

von DNA-Schädigungen (Comet-As say an menschlichen HepG2-Zellen) vergleichend überprüft werden, in wie weit Unterschiede im Genexpressionsmuster spezifisch Aussagen über zugrunde liegende Mechanismen der Genotoxizität erlauben. Hierzu werden Genotoxizitäts- und Expressionsanalysen mit Referenzsubstanzen, die über verschiedenartige, gut charakterisierte Wirkungsweisen genotoxisch wirken (direkt und indirekt mit der DNA interagierende Substanzen) durchgeführt. Für die

geplanten Arbeiten werden spezifisch konfigurierte Microarrays mit ca. 1000 verschiedene c-DNAs verwendet, die preferentiell solche Gene berücksichtigen, die an der zellulären Antwort auf genotoxischen Stress im weitesten Sinne beteiligt sind. Das Arbeitsprogramm umfasst die Etablierung, Optimierung und Standardisierung der Durchführung und Auswertung der Genexpressionsanalysen, die Erfassung Mutagen-spezifischer Expressionsmuster (siehe Abb.) sowie gegebenenfalls die Identifizierung von Biomarkern/Prädiktoren für spezifische genotoxische Wirkmechanismen. Die experimentellen Erfahrungen im Umgang mit den neuen Chip-Technologien bilden eine wesentliche Grundlage und Voraussetzung für die fachkompetente Mitarbeit des Projektleiters in der EU-Expertengruppe der CHMP Safety Working Party, die regulatorische Rahmenbedingungen für die Anwendung toxikogenomischer Methoden in der präklinischen Prüfung von Arzneistoffen erarbeiten soll.

Identifizierung genotoxischer Wirkmechanismen



Vorgesehene Laufzeit: 6/2003 - 5/2006

Kooperationspartner:

Memorec Biotec GmbH Köln (Microarray Provider)
Maastricht University (Prof. J. van Delft)
Fraunhofer ITEM Hannover, (Prof. J. Borlak)

Publikationen:

Frötschl R, Weickardt S, Staszewski S, Kaufmann G, and Kasper P: Effects of chlorpromazine with and without UV irradiation on gene expression of HEPG2 cells. *Mutation Research* 575, 2005, 47-60.

Kasper P, Oliver G, Silva Lima B, Singer T, and Tweats D: The emerging use of 'omic technologies for regulatory non-clinical safety testing. *Pharmacogenomics* 6, 2005, 181-184.

Abstracts / Präsentationen:

Frötschl R, Weickardt S, Staszewski S, Kaufmann G, Buss K, and Kasper P: Effects of chlorpromazine with and without UV irradiation on gene expression of HEPG2 cells. Oral presentation at the 34th annual conference of the European Environmental Mutagen Society, 2004, Maastricht.

Kasper P: Application of toxicogenomics in preclinical safety assessment: A (European) regulatory perspective. Lecture at the EuroBiochips Conference, 2004, Hamburg.