

# A. Projektinformationen

## **Projekttitel:**

Untersuchung der mitochondrialen Toxizität von HIV (Human immunodeficiency virus)-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren in ovo

Forschungsschwerpunkt: Methodenforschung; Modul: neue Prüfmethoden

## **Projektleiterin:**

Dr. Doris Höschele

## **Abstract**

HIV-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI's) sind eine wichtige Komponente der medikamentösen HIV-Therapie. Neben der Hemmung der viralen Reversen Transkriptase (RT) können diese Substanzen auch eine Reihe von unerwünschten zellulären Effekten ausüben, und so zu Genotoxizität, Hämatotoxizität und mitochondrialer Toxizität führen.

Eine Vielzahl der unter einer antiretroviralen Therapie auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Laktatazidose, Hepatosteatose, periphere Neuropathie, Myopathie, Pankreatitis und möglicherweise auch Lipoatrophie werden mit der mitochondrialen Toxizität der NRTIs in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus wird die mitochondriale Toxizität auch als große Gefahr für die Kinder angesehen, die in-utero bzw. perinatal den Substanzen ausgesetzt sind.

Ein großes Problem im Bereich der Risikobewertung besteht darin, dass es derzeit noch keine standardisierten und allgemein anerkannten in vitro Modelle zur Untersuchung der mitochondrialen Toxizität gibt. Daher werden zur eindeutigen Abschätzung der mitochondrialen Toxizität häufig zusätzliche Tierversuche in speziellen Tiermodellen durchgeführt. Die Entwicklung von weiteren tierversuchsfreien Modellen zur Untersuchung der mitochondrialen Toxizität von NRTIs ist daher dringend notwendig.

Ziel des Projektes ist es, ein in ovo Modell zur Untersuchung der mitochondrialen Toxizität von Arzneimitteln am Beispiel der NRTIs zu entwickeln, welches als Ersatz- und Ergänzungsmethode zum Tierversuch eingesetzt werden kann. Die Untersuchung der mitochondrialen Toxizität der NRTIs erfolgt hierbei an bebrüteten Hühnereiern. Zwischen Tag 0-9 der Bebrütung werden die Substanzen in die Luftkammer oder ins Eiklar des Hühnereies appliziert. An Tag 11, zur Hälfte der Bebrütungszeit, wird aus den Gefäßen der Chorion-Allantois-Membran Blut entnommen und die Leber wird entfernt. Die Untersuchung auf mitochondriale Toxizität erfolgt durch Bestimmung des mtDNA (Desoxyribonukleinsäure)-Gehaltes mittels Real-time PCR (Polymerase-Kettenreaktion) in der Leber und in den Erythrozyten, die im Gegensatz zu den menschlichen Erythrozyten einen Zellkern und Mitochondrien enthalten. Als Marker für die Untersuchung der mitochondrialen Funktion werden die spektrometrische Bestimmung des Laktatgehaltes im Blut und die Bestimmung des ATP(Adenosintriphosphat)-Gehalts in den Erythrozyten eingesetzt. Parallel werden mit den Substanzen und den gleichen Parametern Untersuchungen an einer humanen Hepatomzelllinie (HepG2-Zellen) durchgeführt.

Dieses Projekt wird von der Doerenkamp-Zbinden Stiftung gefördert.

Vorgesehene Laufzeit: 2 Jahre

## **Kooperation:**

Universität Osnabrück, Fachgebiet Pharmakologie und Toxikologie, PD Dr. Th. Wolf

Im Rahmen dieses Kooperationsprojektes werden die genotoxischen und hämatotoxischen Wirkungen der NRTIs in dem bereits etablierten Mikronukleusassay an Erythrozyten des bebrüteten Hühnereies untersucht.

## **B. Laufende Doktorarbeit aus dem Projekt**

Autor: M.I. Garcia Moreno

Titel: Untersuchung der mitochondrialen Toxizität von HIV-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren in ovo