PET/MRT ZUR BESTIMMUNG DES EINFLUSSES VON MEMBRAN TRANSPORTERN AUF DIE PHARMAKOKINETIK VON INHALIERTEN ARZNEISTOFFEN IN DER LUNGE



Projektträger:
AIT Austrian Institute of Technology

Wissenschaftliche Leitung:
Oliver Langer

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Fachhochschule Wiener Neustadt
Trinity College Dublin

Forschungsfeld:
Pharmazeutische Wissenschaften

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS17-009

Projektbeginn: 07. Jänner 2019

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 292.380,00

Kurzzusammenfassung:
Die Inzidenz und Mortalität von Lungenerkrankungen (z.B. Asthma, COPD) zeigt weltweit eine kontinuierliche Zunahme. Diese Erkrankungen werden mit Arzneistoffen behandelt, die zum Großteil via Inhalation direkt in die Lunge verabreicht werden (z.B. Kortikosteroide, ?2-adrenerge Agonisten und Anticholinergika). Es wurde eine beträchtliche Variabilität in dem Ansprechen auf inhalative Therapeutika und in dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben, wobei die exakten Ursachen dieser Variabilität nicht vollständig bekannt sind. Transporter der SLC und ABC Familien, die in den Membranen von pulmonalen Epithelzellen lokalisiert sind, die die Luft-Blut Schranke formen, können viele der inhalierten Arzneistoffe als ihre Substrate erkennen und dadurch möglicherweise die pulmonale Aufnahme und Absorption ins Blut maßgeblich beeinflussen und zur oben erwähnten Variabilität im Ansprechen auf die Therapie beitragen. Im Gegensatz zu anderen Organen (z.B. Leber, Darm, Nieren und Gehirn) ist aber die exakte Rolle von pulmonalen Transportern in der lokalen Pharmakokinetik von inhalierten Arzneistoffen weitgehend unbekannt. Ziel dieses Projektes ist es mit dem nicht-invasiven, bildgebenden Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) den Einfluss der wichtigsten pulmonalen ABC Transporter (MRP1, P-gp und BCRP) auf die pulmonale Aufnahme und Pharmakokinetik von radioaktiv markierten Modell Transporter-Substraten zu untersuchen, die direkt als Aerosole in die Atemwege von wild-typ und transgenen Transporter-knockout Ratten verabreicht werden. Zusätzlich werden in vitro Transport-Experimente in isolierten Lungenepithelzellen in Primärkultur und in präzisionsgeschnittenen Lungenscheiben durchgeführt, um die Interaktion der Modell Transporter-Substrate mit pulmonalen Transportern genauer zu charakterisieren. Außerdem soll mittels immunhistochemischer Färbeprotokolle die exakte Lokalisation der Transporter in der Lunge von Ratten und in der menschlichen Lunge untersucht werden. Ziel dieses Projektes ist es validierte PET/MRT Protokolle zu entwickeln, die es erlauben nicht-invasiv die Funktion der wichtigsten ABC Transporter in der Lunge zu messen. Diese Protokolle könnten mehrere interessante klinische Anwendungen finden, wie z.B. die Untersuchung des Einflusses von Erkrankungen oder genetischen Polymorphismen auf pulmonale Transporter Funktion oder auch die Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen in der Lunge. Nach dem Konzept der Präzisionsmedizin soll vorliegendes Projekt ein besseres Verständnis eines möglichen Zusammenhangs zwischen pharmakokinetischer Variabilität und Variabilität im Ansprechen auf Therapie mit inhalierten Arzneistoffen schaffen.

Schlüsselbegriffe:
pharmacology