TRANSMEMBRANE PROTEINS OF FASCIOLA HEPATICA; IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF NEW PUTATIVE DRUG TARGETS



Projektträger:
AIT Austrian Institute of Technology

Wissenschaftliche Leitung:
Oliver Kudlacek

Forschungsfeld:
Biomedizin

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS12-019

Projektbeginn: 01. November 2013

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 244.000,00

Kurzzusammenfassung:
Fasciola Hepatica (der große Leberegel) ist ein weltweit vorkommender Trematode und der Auslöser von Faziolose. Lange wurde diese Erkrankung als selten auftretende Zoonose betrachtet, mittlerweile wurden aber auch Übertragungen zwischen Menschen beobachtet. Weltweit sind mehrere Millionen Menschen an Fasziolose erkrankt, was die WHO dazu veranlasste diese Krankheit als eine Krankheit von globalem Interesse zu bezeichnen. Weiters führt die Erkrankung zu hohen finanziellen Verlusten in der Landwirtschaft.
Da keine Impfungen zur Verfügung stehen, ist die Behandlung mit Anthelmintica das Mittel der Wahl. Während der letzten Jahrzehnte wurde verstärkt das Auftreten resistenter Egel beschrieben. Im Rahmen dieses Projekts sollen nun Proteine identifiziert werden, denen eine entscheidende Bedeutung in der Entwicklung des Egels oder im Entstehen von Resistenzen zukommt. Diese Proteine sollen charakterisiert werden, und über die Identifizierung von Liganden Ansatzpunkte neuer Behandlungsmethode entwickelt werde.
Resistenzen bei F. hepatica sind als Konsequenz folgender Mechanismen vorstellbar: (i) beschleunigter Metabolismus der Medikamente, (ii) Mutation in Zielproteinen, die die Sensitivität gegenüber den Medikamenten verringern, (iii) Beschleunigte Elimination durch Transmembranproteine der Familie der ABC Transporter. Letzterer Mechanismus ist weitverbreitet und steht im Verdacht auch an der Entstehung von Arzneimittelresistenzen bei F. hepatica beteiligt zu sein. Der Leberegel lebt im Gallengang und durch die dort vorkommenden Gallsäuren in einer lebensfeindlichen Umgebung. Für den Transport von Gallsalzen sind ebenfalls ABC Transporter beschrieben. Wir gehen davon aus, dass einer oder mehrere dieser Transporter für das Überleben von F.hepatica in dieser Nische verantwortlich sind.
Bisher wurde nur ein einziger ABC Transporter aus F.hepatica kloniert, unsere Daten zeigen allerdings, dass es sich hier nur um eine Teilsequenz handelt. Weiters konnte gezeigt werden, das Antikörper gegen humane ABC Transporter mehrere unterschiedliche immunoreaktive Banden identifizieren können. Dies unterstützt die Vermutung, dass F. hepatica mehrere ABC Transporter besitzt. Bei diesen Transportern könnte es sich um interessante Angriffspunkte für Medikamente zur Behandlung von Fasziolose handelt. Eine Blockade dieser Transporter könnte i) den Egel empfindlich gegenüber der Gallflüssigkeit machen ii) Resistenz gegenüber Medikamenten aufheben.
Die Ziele des Projekts sind daher
i) Klonierung und Charakterisierung von ABC Transportern aus F. hepatica
ii) Indentifizierung von ABC Transportern in F.hepatica die Anthelmintica transportieren

iii) Suche nach ABC Transportern, die für den Transport von Gallsalzen in F.hepatica verantwortlich sind
iv) Überprüfung von bekannten und neuen Inhibitoren von ABC Transportern, um so den Transport von Medikamenten und Gallsalzen zu blockieren.
v) Identifikation von Mutationen die für die Entstehung von Resistenzen verantwortlich sind

Schlüsselbegriffe:
Fasciola hepatica, ABC transporters, drug resistance,