

Walter C, Ziebart T, Pabst A, Hagelauer N

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – plastische Operationen der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

EINLEITUNG

Stickstoffhaltige Bisphosphonate inhibieren die Farnesylpyrophosphat-synthetase des Mevalonatstoffwechselweges resultierend in einer Erschöpfung des zellulären Geranylgeranyl-pools. Weitere Arme von hier sind die Bildung des Squalenes z.B. für Cortison und die Prenylierung über Geranylgeranylation und Farnesylierung.

Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses unterschiedlicher Isoprenoide auf Funktionen von mit Bisphosphonat behandelten Zellen (Abb. 1).

MATERIAL UND METHODEN

HUVEC, Fibroblasten und Osteoblasten wurden mit Zoledronat inkubiert und die Vitabilität mittels MTT-Test, die Migrationskapazität mittels des Scratch Wound Assay überprüft und die Zellmorphologie mittels Phalloidin-färbung dargestellt.

Die zeitgleich zum Zoledronat hinzugegebenen Isoprenoide waren: Geranylgeraniol, Eugenol, Farnesol, R-Limonene, Menthol und Squalene. MTT-Test: Isoprenoidkonzentrationen 0, 10, 25, 50 und 100µM, Zoledronat 50µM, 72h Inkubation. Scratch Wound Assay und Zellmorphologie: Isoprenoidkonzentrationen: 0 und 10µM, Zoledronat 50µM, Beobachtung über bzw. Färbung nach 48h. 3-fache Durchführung der Tests; Statistik: AVOVA, post-hoc Tukey, Signifikanzniveau: p-Wert 0,05.

ERGEBNISSE

Nur Geranylgeraniol konnte die Zellfunktionen und die Zellmorphologie von mit Zoledronat behandelten Zellen wieder herstellen. Trotz der strukturellen Verwandtheit waren die anderen Isoprenoide hierzu nicht in der Lage, so dass anhand des Ansatzpunktes der einzelnen Isoprenoide im Mevalonatstoffwechsel primär von einer Hemmung der Geranylgeranylation ausgegangen werden muss, da die anderen Isoprenoide, die an anderer Stelle im Mevalonatstoffwechsel ansetzen keinen Effekt aufwiesen. Exemplarische Graphiken und Abb. s.u.(Abb. 2-4).

Abb. 1: Mevalonatstoffwechselweg. Isoprenoide in grün umrandet.

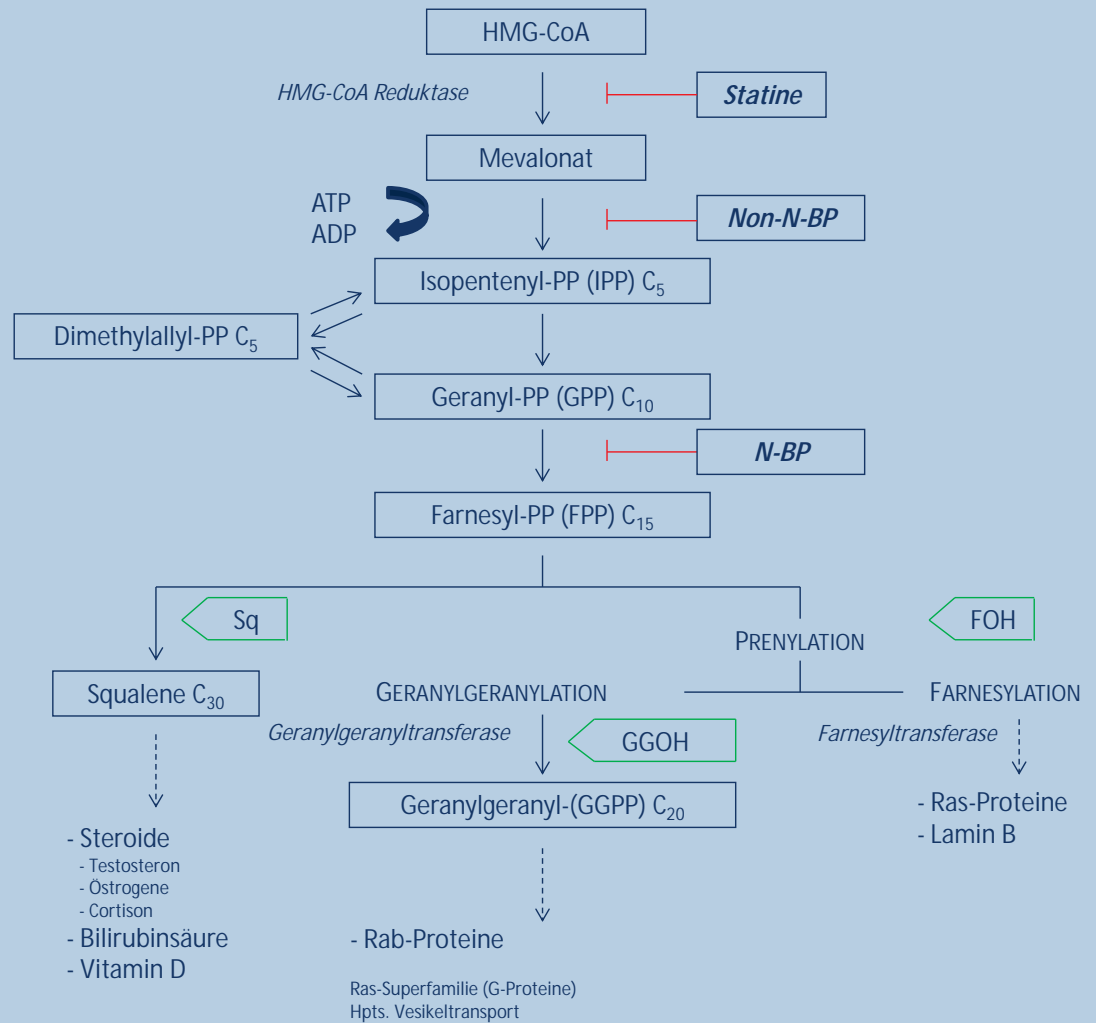


Abb. 2: MTT Test für Fibroblasten

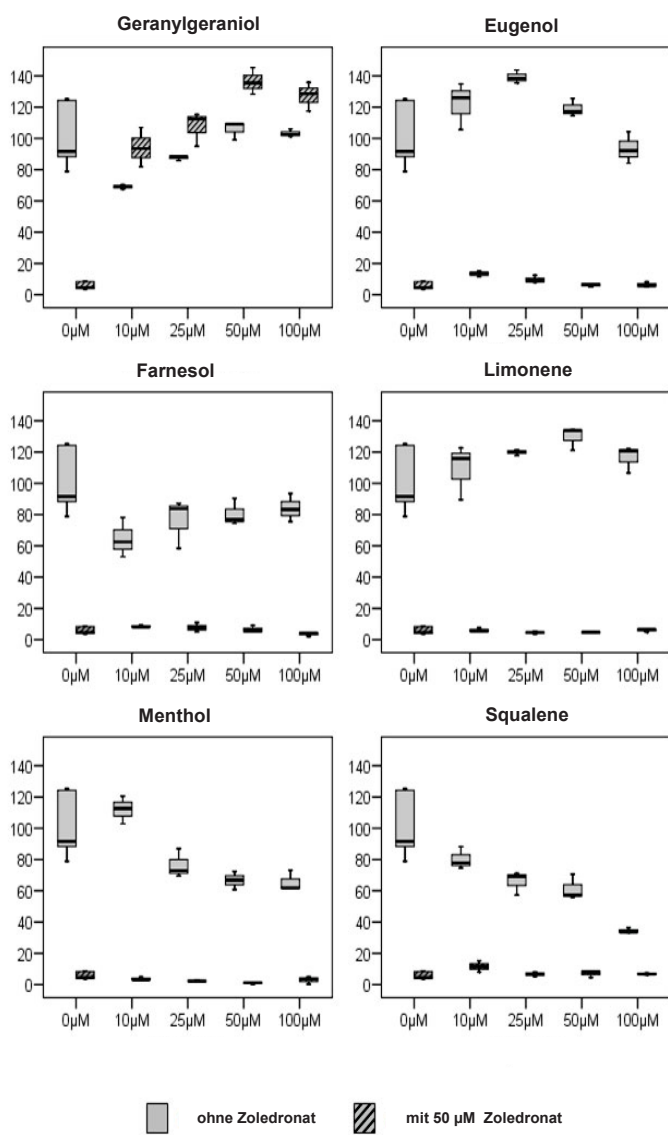


Abb. 3: Scratchwound Assay für HUVEC

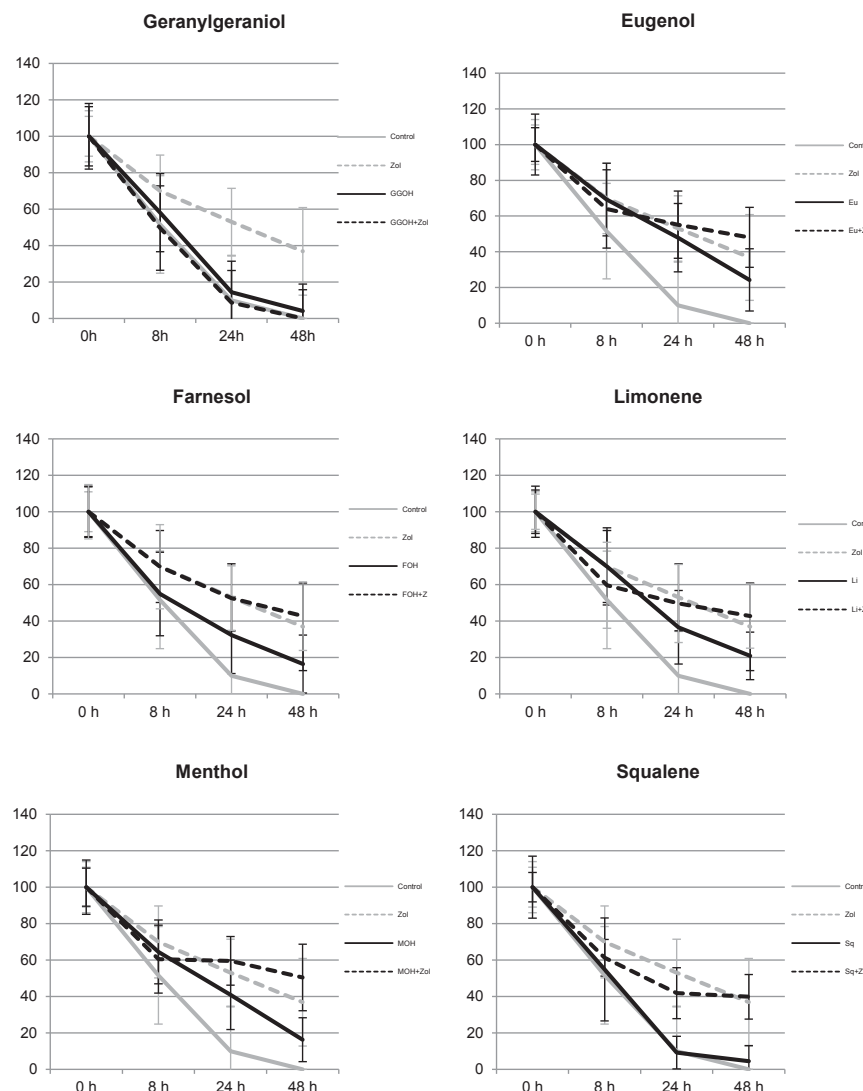
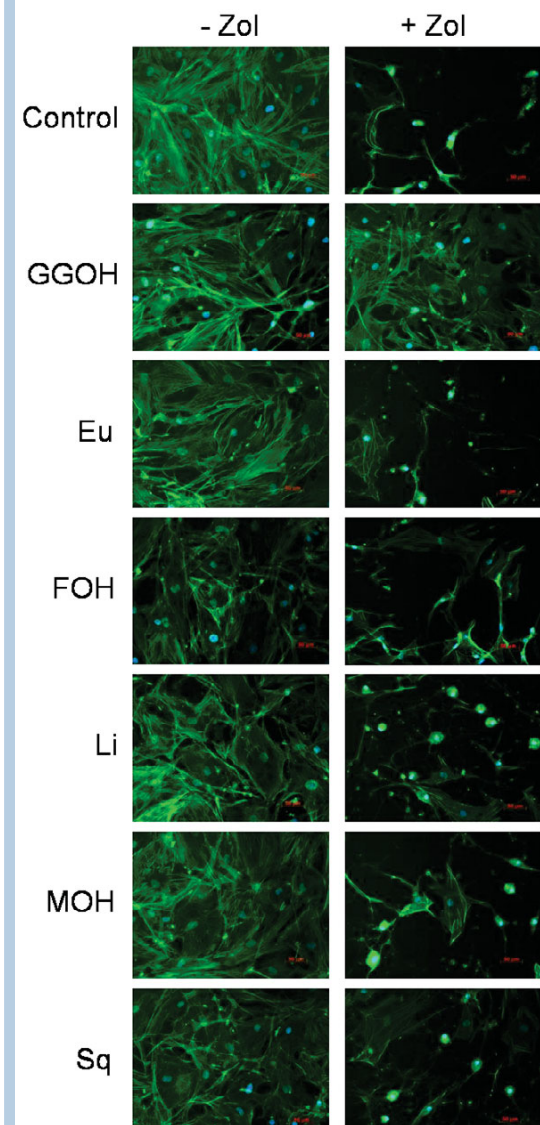


Abb. 4: Osteoblasten Phalloidin-färbung mit (+) bzw. ohne (-) Zoledronat (Zol).



SCHLUSSFOLGERUNG

Unter den eingesetzten Isoprenoiden ist nur das Geranylgeraniol in der Lage den negativen Effekt der Bisphosphonate auf Vitabilität, Migrationsfähigkeit und Morphologie von HUVECs, Fibroblasten und Osteoblasten aufzuheben, so dass ein therapeutischer Effekt nur vom Geranylgeraniol zu erwarten ist.