

Abschlussbericht des Projektes 6/15 „Präklinische Untersuchungen zur therapeutischen Nanopartikel-basierter Blockade der Neuropilin-Achse im Pankreaskarzinom“

Antragsteller:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Muders
Damals Institut für Pathologie
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“
an der TU Dresden
jetzt Institut für Pathologie
und Abteilung für Prostatakarzinomforschung
Universitätsklinikum Bonn

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Achim Aigner
Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie
Medizinische Fakultät
Universität Leipzig

Populärwissenschaftliche Zusammenfassung der Ergebnisse des Projektes

Schlüsselergebnis: Sowohl Neuropilin-2 als auch Neuropilin-1 und GIPC1 eignen sich als neue therapeutische Zielstrukturen im häufig tödlich verlaufenden Bauchspeicheldrüsenkrebs. Dazu haben wir sog. RNA Therapeutika entwickelt, die die oben genannten Strukturen blockieren können.

Ausführlichere Zusammenfassung: Der Bauchspeicheldrüsenkrebs ist nach wie vor eine der tödlichsten Krebserkrankungen. In diesem Projekt untersuchten wir neue und innovative Strategien zur Behandlung dieser tödlichen Erkrankung.

Dazu blockierten wir die Proteine NRP1, NRP2 und GIPC1 sowohl alleine als auch in Kombination mittels therapeutisch bereits getesteter Nanopartikel. Dabei wurden die Kernkompetenzen der beteiligten Arbeitsgruppen – Herr Prof. Aigner aus Leipzig mit seiner Expertise in der Nanopartikelherstellung und Prof. Michael Muders mit seiner Expertise in der Neuropilin-Forschung zusammengeführt. Diesem Antrag lag die Hypothese zu Grunde, dass die Einzelblockade der Neuropilin-Achsen-Komponenten zu profunden Zelleffekten und einer Blockade des Zellwachstum in Tierexperimenten führt. Weiterhin gingen wir ursprünglich davon aus, dass dieser Effekt nach gleichzeitiger Blockade mehrerer Komponenten dieser Achse potenziert würde.

Nun zu den Ergebnissen der Studie: Bei der Blockade der oben genannten Moleküle mittels Polymernanopartikel konnte eine Verringerung des Wachstums und der Proliferation, der Kolonieformation, der Zellmigration, und eine Verlangsamung des Zellzyklus entdeckt werden. Auch programmierter Zelltod, sogenannte Apoptose, wurde induziert. Entgegen unserer Hypothese konnte keine additive/synergistische Wirkung nach Blockade der Proteine in Kombination festgestellt werden. Die therapeutische Relevanz wurde durch Verwendung von Tiermodellen validiert. Auch hier zeigte sich eine gute Wirksamkeit der Blockade der Einzelmoleküle mit einer deutlichen Wachstumsverzögerung, die am stärksten nach Blockade von Neuropilin-2 ausgeprägt war. Auch hier konnten wir keine additive/synergistische Wirkung der simultanen Blockade mehrerer Bestandteile der Neuropilin-Achse feststellen.

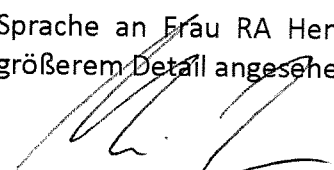
Zusammengefasst, konnten sowohl die NRPs als auch GIPC als mögliche Zielmoleküle einer Krebstherapie entschlüsselt werden. Die entsprechenden RNA-Therapeutika wurden dazu

bereits entwickelt. Es wurde bereits ein Folgeantrag bei der Deutschen Krebshilfe (Schwerpunkt Translationale Onkologie) gestellt.

Detaillierte Ergebnisse:

1. Effekte der Blockade von NRP1/2 und GIPC auf die Zellviabilität und -proliferation
Bei der Blockade von GIPC konnte eine 50% Reduktion des Wachstums gefunden werden, während die Blockade von NRP1 oder NRP2 nur eine 20% Blockade ergab.
2. Effekte auf die Spheroidformation
Die Blockade von GIPC oder NRP2 führte zu einer Reduktion der Spheroidformation (3D-Strukturen von Krebszellen). Interessanterweise führt die Blockade von NRP1 zu größeren Spheroiden.
3. Induktion von Zellzyklusalterationen und Zelltod
Nach Blockade von GIPC zeigt sich eine signifikante Hemmung des Zellzyklus, spezifisch zeigte sich ein G2/M-Zellblock. GIPC-Blockade zeigte auch eine deutliche Erhöhung der Apoptoserate (Rate des programmierten Zelltodes). Der LDH-Release Assay zeigt zudem auch eine erhöhte Zelltodrate nach NRP und GIPC-Blockade.
4. Kombination der Blockaden
Die meisten von uns durchgeführten Test zeigten keine additiven Effekte in vitro.
5. Therapeutische Inhibition im Tiermodell
Hier zeigte die NRP2 Blockade den größten Effekt mit einer Tumorreduktion von 45%. Auch hier konnte kein synergistischer oder additiver Effekt beobachtet werden. Die durchgeführten immunhistochemischen Färbungen zeigen eine deutliche Reduktion der blockierten Proteine.

Es wurde bereits ein ausführlicher wissenschaftlicher Bericht dieses Projektes in englischer Sprache an Frau RA Hennig verschickt. Hier können die Ergebnisse mit Abbildungen in größerem Detail angesehen werden.


Prof. Dr. med. Michael Muders

Prof. Dr. med. Michael Muders
Rudolf-Becker-Labor
Biomedizinisches Zentrum
Oberarzt
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Bonn