

Kurzbericht zu dem Projekt „Optimierung der Sybody Produktion zur Inhibition der onkogenen Aktivität von ITPKA“

Trotz der vielen Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Therapie von Krebserkrankungen gemacht wurden, ist die Prognose von metastasierten Tumoren immer noch sehr schlecht. Während man den Primärtumor oft gut chirurgisch entfernen kann, ist dies bei Metastasen meistens nicht möglich. Wenn einzelne Zellen und Zellgruppen den Primärtumor verlassen und sich im Körper ausbreiten bilden sie zunächst sehr kleine Metastasen, die entweder nicht auffindbar sind oder chirurgisch nicht entfernt werden können, weil sonst auch das befallende Organ zu stark geschädigt würde. Unser Ansatz ist es zu verhindern, dass Tumorzellen aus dem Primärtumor auswandern und um dies zu realisieren möchten wir die Beweglichkeit der Tumorzellen hemmen. Da Zellen auch ein Skelett („Zytoskelett“) besitzen, arbeiten wir daran Proteine zu finden, die essentiell für die Regulation des Zytoskeletts von bestimmten Tumorzellen sind und damit die Beweglichkeit dieser Zellen kontrollieren. In den letzten Jahren gelang es uns einige solcher Proteine zu identifizieren, unter anderem ITPKA, die essentiell für die Metastasierung von Lungenkrebszellen ist. Der nächste Schritt ist nun, die Bindung von ITPKA an das Aktin-Zytoskelett zu hemmen und damit ihre Metastasierungs-fördernde Wirkung zu blockieren. Um dies zu erreichen sind wir gerade dabei synthetische kleine Antikörperfragmente (synthetische Nanobodies = Sybodies) zu entwickeln. Dies haben wir in der Vergangenheit sehr erfolgreich für ein weiteres Aktinbinde-Protein (Cofilin-1) durchgeführt. Bei der Identifikation von ITPKA-Sybodies sind wir allerdings auf unerwartete Schwierigkeiten gestoßen. Die Hamburger Krebshilfe unterstützt uns nun darin diese Schwierigkeiten zu beheben und mit dem Projekt fortfahren zu können. Langfristig ist unser Ziel, diese spezifischen Sybodies für die Therapie gegen die Bildung von Metastasen einzusetzen. Sollte es nicht möglich sein, die Sybodies in die Tumorzellen einzuschleusen, könnten sie als Vorlage für die Entwicklung von Medikamenten („small molecules“) dienen, von denen bekannt ist, dass sie in Zellen aufgenommen werden. Nach Entfernung des Primärtumors könnten die Patient:innen für bestimmte Zeiträume mit den Sybodies oder Medikamenten behandelt werden, um zu verhindern dass sich übrig gebliebene Tumorzellen im Körper ausbreiten.