

Projektzusammenfassung Kalogirou

Einfluss von Metformin auf die metabolische Reprogrammierung des Prostata- und Nierenzellkarzinoms unter besonderer Beachtung von microRNAs

Dem Biguanid Metformin (MF) sind in vielen in-vitro-Studien der Vergangenheit für das Prostatakarzinom (PCa) und Nierenzellkarzinom (RCC) tumorsuppressive Effekte nachgewiesen worden. Dieser Datenlage stehen große populationsbasierte Studien gegenüber, welche für beide Tumorentitäten keine signifikante Verringerung der Inzidenz in MF-therapierten Diabetes-Mellitus Typ-II Patienten nachweisen konnten. Dies impliziert, dass eine Subgruppendefinition erforderlich ist, wenn MF in beiden Tumorentitäten zukünftig als Therapeutikum eingeführt werden soll.

Das hier vorgestellte Projekt verfolgt deshalb das Ziel, diese Subgruppen des PCa und RCC in der Zellkultur und Tumorgewebekollektiven mittels *HT*-Metabolomics (u.a. mit hochauflösender Massenspektrometrie und extrazellulärer Flussanalyse) als Screeningmethode und microRNA-Expressionsprofilen als Biomarker zu definieren. Neben dem besseren Verständnis der molekularen pharmakologischen Eigenschaften von MF, wie bspw. die MF-abhängige microRNA-Regulation sowie der Einfluss auf die *de-novo* Lipogenese, soll so vor allem ein Ansprechen von MF gegenüber PCa- und RCC-Patienten vorausgesagt werden. Im angebrochenen Zeitalter der „*targeted therapies*“ und der personalisierten Medizin sowohl im PCa als auch im RCC könnte dieses Projekt daher dazu beitragen, synergistisch die Dosis und den Verbrauch von teuren Tumortheraeutika zu verringern, oder, bspw. in einem Kombinationsansatz, einen besseren antitumoralen Effekt mit nachhaltigerer Tumorremission zu bewirken.

Das Projekt wird am Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie am Biozentrum der Universität Würzburg unter der Leitung von Fr. Prof. Dr. Almut Schulze durchgeführt, deren Labor langjährige Erfahrung im Bezug auf metabolische Fragestellungen in vielen Tumorentitäten aufweist. Zur Ausstattung gehört neben o.g. *HT*-Methodik auch eine Hypoxiekammer, um in den Experimenten mittels simulierter Gewebehypoxie die Realität in soliden Karzinomen wie dem PCa und RCC akkurater widerzuspiegeln. Für den späteren Transfer der erlernten Techniken in das eigene Labor und in klinische Studien sind aufgrund des an unserer Klinik ansässigen Comprehensive-Cancer-Centers (CCC) mit Early-Clinical-Trial Unit (ECTU) die nötigen apparativen und strukturellen Voraussetzungen gegeben.