

- **Dr. med. Steffen Rausch**

Fördernummer: RaS1/FE-14

Heimatklinik: Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen

Gastlabor: Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie Stuttgart

Betreuer: Prof. Dr. med. Matthias Schwab

Projekt: „Biguanide drugs for cancer prevention and therapy in renal cell carcinoma“

Projektbeschreibung (Zusammenfassung):

Das Nierenzellkarzinom (NCC) nimmt in den USA Rang sechs unter den tumorbedingten Todesursachen ein und zeigt in Europa eine steigende Inzidenz. Während das lokalisierte NCC durch operative Therapiemassnahmen heilbar ist, stellt die Therapie von Patienten mit metastasiertem NCC (mNCC) eine Herausforderung dar. Durch die Einführung mehrerer Target-Therapeutika mit inhibitorischer Aktivität gegen insbesondere VEGF- und mTOR-Signalwege hat sich die Therapie des mNCC erheblich verbessert, jedoch bleibt die Notwendigkeit für neue Therapien des mNCC bestehen. Metformin ist das weltweit am häufigsten rezeptierte Biguanid-Derivat für die Therapie des Typ2-Diabetes. Biguanide wurden darüber hinaus als potenziell wirksam in der Prävention verschiedener Tumorentitäten bzw. auch für die Tumorthherapie selbst beschrieben. In vitro Studien mit Nachweis einer Wachstumsinhibition von Tumorzelllinien durch Metformin als auch in vivo Experimente am RCC Xenograft-Modell unterstützen diese Annahme. Inwieweit für die anti-tumorale Wirksamkeit eine direkte Wirkung des zirkulierenden Insulins und/oder der Einfluss auf den AMPK-Signalweg und die Inhibition des mTOR-Signalwegs in Tumorzellen verantwortlich ist, ist bisher nicht geklärt. Phenformin, ein weiteres Biguanid, welches auf Grund eines im Vergleich zu Metformin erhöhten Risikos für das Auftreten einer Laktatazidose in den 1970er Jahren vom Markt genommen wurde, erfreut sich in diesem Zusammenhang einer erneuten Beachtung, da es erste Hinweise dafür gibt, dass unter therapeutischen Gesichtspunkten Phenformin eine bessere Wirksamkeit erwarten lässt. Im Gegensatz zu Metformin, das im Menschen so gut wie nicht metabolisiert wird, ist für Phenformin die hepatische Umwandlung in 4-Hydroxyphenformin bedeutsam, da diese enzymatische Umsetzung von einem genetischen Polymorphismus abhängt. Über den anti-tumorigenetischen Effekt hinaus konnten Arbeiten belegen, dass Metformin Gene inhibiert, welche in den Prozess der epithelialen zu mesenchymalen Transformation (EMT) eingreifen (z.B. Inhibition des mTOR-S6K-Signalweg) und spezifisch Stammzellen ansteuern. Da alle momentan erhältlichen Pharmaka zur Behandlung des mNCC ein limitiertes Potential in der Prävention und Behandlung der Erkrankung haben, stellt Metformin einen vielversprechenden neuen Ansatz als Mono- oder Kombinationstherapeutikum dar. Schließlich kann der präventive wie therapeutische Effekt von Metformin auch von der Aufnahme von Metformin in die Zielzelle abhängig sein, d.h. der intrazellulären Konzentration. Hierbei sind sog. Membran-Transporter, die als Barriere-Proteine nicht nur in der menschlichen Leber und Niere sondern auch für Tumorzellen eine Rolle spielen eine wichtige Determinante für die gewebespezifische Transportkapazität. Das Biguanid Metformin ist Substrat verschiedener sogenannter solute carrier (SLC) Transporter, wie z.B. der organischen Kationen-Transporter OCT1/SLC22A1, OCT2/SLC22A2 und

OCT3/SLC22A3 bzw. der Multidrug- und Toxin-Eliminationsproteine MATE1/SLC47A1 und MATE2-K/SLC47A2.

Ziel des geplanten Projekts ist die systematische Untersuchung von Biguaniden in ihrer Wirkung auf Nierentumor- und Normalgewebe. Es soll geprüft werden, ob die Expression spezifischer Kandidatengene, insbesondere auch von Membranproteinen, die am Transport von Biguaniden beteiligt sind, mit Effekten einer zellulären Biguanidwirkung korrelieren. Diese Untersuchungen schließen genetische wie epigenetische Analysen ein. Es ist die Zielvorstellung, dass durch dieses Wissen individuelle Patientenpopulationen in Zukunft besser stratifiziert werden können.

Das Projekt wird am Institut für Klinische Pharmakologie (IKP) Stuttgart unter Leitung von Prof. Dr. Schwab und Fr. Dr. Elke Schäffeler durchgeführt. Das IKP verfügt über langjährige Expertise in der Aufklärung pharmakogenomischer Fragestellungen und kausaler Mechanismen für eine interindividuelle Variabilität von Arzneimittelwirkungen bei Tumormedikamenten. Durch das Projekt soll neben der Generierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf dem Gebiet des Nierenzellkarzinoms die bestehende Forschungskooperation zwischen dem IKP in Stuttgart und der Klinik für Urologie in Tübingen vertieft werden.