# INVESTIGATION OF THE ROLE OF HYPOXIA IN CANCER THERAPY



Projektträger:
AIT Austrian Institute of Technology

Wissenschaftliche Leitung:
Claudia Kuntner-Hannes

Weitere beteiligte Einrichtungen:
IMC Fachhochschule Krems
Universität Wien

Forschungsfeld:
Onkologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS11-002

Projektbeginn: 01. September 2012

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 279.000,00

Kurzzusammenfassung:
Ziel dieses Projektes ist es die Rolle von Hypoxie in der Chemotherapie zu untersuchen. Dazu wird eine enge Kooperation der Arbeitssgruppen des IMC in Krems, der Universität Wien und der Forschungsgruppe Molecular Imaging am AIT Austrian Institute of Technology, Seibersdorf angestrebt. In Tumoren wird Hypoxie oft als negativer prognostischer und prädiktiver Faktor angesehen, aufgrund der vielfältigen Beiträge zur Chemoresistenz, Strahlenresistenz, Angiogenese, Invasivität und Metastasierung, Resistenz gegen Zelltot, verändertem Stoffwechsel und genomischer Instabilität. Hypoxie entsteht in soliden Tumoren durch die geringe Diffusionsreichweite von Sauerstoff in schlecht vaskularisierten Arealen. Diese diffusionslimitierten Bedingungen können in konventionellen 2D Monolayer Zellkulturen nicht ausreichend nachgestellt werden. Ebenso können die 2D Zell Kulturen nicht die komplexe zelluläre Micro-Umgebung von Tumoren wiedergeben, welche aber eine wichtige Rolle in der Bestimmung von physiologischen Auswirkungen von Hypoxie im Karzinom hat. Aufgrund dieser Limitierungen der 2D Zell Kultur werden wir daher 3D organotypische Tumor Modelle verwenden, um die diversen molekularen und physiologischen Auswirkungen von Hypoxie in humanen Krebsarten zu studieren. Die verwendeten 3D Modellen werden von verschiedener Komplexität sein und entweder aus i) humanen Tumorzellen (Brust, Lunge und Kolon), ii) Ko-Kulturen mit verschiedenen Typen von Stroma Zellen oder iii) Primärtumoren von humanen Krebsgeweben bestehen. Die Zelllinien werden an Hand der Anwendbarkeit für größere 3D Kulturen und an Hand ihrer genetischen und biochemischen Veränderung welche mit Hypoxie assoziiert ist (z.B. Rezeptor Tyrosin Kinase, PTEN, HIF1/HIF2) ausgewählt. An Hand dieser Ergebnisse werden 2 verschieden Tumortypen für die Generierung von Xenograft Modellen für die in vivo Evaluierung ausgewählt. Die Xenografts werden dann einem FDG-PET (Glukose Metabolismus) und einem Hypoxie PET Scan unterzogen. Die in vivo PET Daten liefern die Basis für das pharmakokinetische Modelling, um die Parameter, die die stärkste Korrelation mit Hypoxie Tracer Speicherung aufweisen, zu identifizieren. Zuletzt werden die 2D und 3D Zell Kulturen die einen hohen hypoxischen Anteil aufweisen als auch die entsprechenden in vivo Modelle mit einem Chemotherapeutikum behandelt, um das Ansprechen auf die Therapie zu untersuchen. Hier wird der direkte Vergleich zwischen den in vitro und in vivo Ergebnissen von hohem Interesse sein, da es bis jetzt noch nicht bekannt ist, in wie weit die 3D Modelle die in vivo Situation vor allem während einer Chemotherapie wieder spiegeln.

Schlüsselbegriffe:
Hypoxia, PET, 3D tumor cell cultures