NEUE AUF STIMULI REAGIERENDE PROTEIN-NANOKAPSELN ZUR GEZIELTEN WIRKSTOFFFREISETZUNG IN DER BRUSTKREBSTHERAPIE



Projektträger:
Department für Agrarbiotechnologie, IFA Tulln

Wissenschaftliche Leitung:
Doris Ribitsch

Weitere beteiligte Einrichtungen:
IMC Fachhochschule Krems
Medizinische Universität Wien
Department für Agrarbiotechnologie, IFA Tulln

Forschungsfeld:
Pharmazeutische Biotechnologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS18-006

Projektbeginn: 01. Jänner 2020

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 299.700,00

Kurzzusammenfassung:
Ziel des Projektes ist die Entwicklung von pH responsiven MTX geladenen oberflächenfunktionalisierten HSA-SF Nanokapseln zur gezielten Brustkrebstherapie. Brustkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebsart unter Frauen mit der höchsten Sterberate bei Frauen über 50 Jahren. Zurzeit genutzte klassische Endokrine Therapien werden zur Behandlung von Östrogen-Rezeptor positivem und Progesteron-Rezeptor positivem Brustkrebs eingesetzt. HER2/neu positive Krebsarten können mittels dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab, welcher 1998 durch die FDA zugelassen wurde, gezielt behandelt werden. Dennoch hängt die Überexpression von HER2 mit aggressiveren Tumorphenotypen zusammen und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Metastasierung in den Lymphknoten. Im Falle von Triple-negative Brustkrebs konnte der Folat-Rezeptor alpha (FR?) als überexprimiertes Protein bestimmt werden, dieser kann mittels dem monoklonalen Antikörpern Farletuzumab gezielt angesprochen werden. Basierend auf der im NOVICAPS Konsortium entwickelten innovativen zielgerichteten Wirkstofffreisetzung durch pH responsiven MTX geladenen HSA-SF Nanokapseln werden erstmals mittels enzymatischen und chemischen Kopplungsreaktionen erfolgreich die Oberflächenmodifikationen mit Antikörpern durchgeführt werden. In diesem Zusammenhang werden die enzymatischen und chemischen Oberflächenmodifizierungen der mittels Ultraschall hergestellten HSA-SF Nanokapseln mit den monoklonalen Antikörpern, Trastuzumab und Farletuzumab, sowie deren neue Kombination um beide Brustkrebstypen gezielt zu behandeln. Das Projekt wird hierfür in 6 Arbeitspakete (WP) unterteilt. Das Projektmanagment ist in WP1 enthalten. WP2 fokussiert auf die Produktion und die Optimierung der MTX geladenen pH-responsiven HSA-SF Nanokapseln, sowie auf deren Oberflächenmodifizierung mit entweder humanisiertem Farletuzumab oder humanisiertem Trastuzumab (Biosimilar) und auch deren Kombination. Ziel von WP3 ist die vollständige Charakterisierung der hergestellten Nanokapseln unter der Verwendung unterschiedlicher analytischer Methoden, wie beispielsweise ATR-FTIR, SEM, CLSM oder LC-ESI-TOF. In WP4 werden in vitro Zellstudien durchgeführt werden um die Zellaufnahme, die Zelltoxizität, die Verteilung der Partikel in der Zelle und auch die Zelltoxizität in dreidimensionalen Versuchsaufbauten zu untersuchen. Nach einer erfolgreichen Durchführung der in vitro Studien liegt der Fokus von WP5 auf der weiteren Nanokapselcharakterisierung in in-vivo Mausmodellen unter Verwendung von Xenograft Modellen. Report- und Berichtswesen, sowie Veröffentlichungsstrategien werden in WP6 abgedeckt.

Schlüsselbegriffe:
Molecular Biology, Material Chemistry, Cell and Tissue Engineering