

DECIMA

Development and Evaluation of Cancer Immune Therapies with Malignant Ascites from Ovarian and Pancreatic Cancer

Programm / Ausschreibung	Bridge, Bridge_NATS, Bridge_NATS 2019	Status	laufend
Projektstart	01.10.2020	Projektende	30.09.2024
Zeitraum	2020 - 2024	Projektlaufzeit	48 Monate
Keywords	Malignant Ascites; Cancer Model; Immunotherapy; Lipoprotein; Ovarian and Pancreatic Cancer		

Projektbeschreibung

Die Entwicklung und Weiterentwicklung innovativer, tierversuchsfreier Modelle sind die Basis einer zukunftsorientierten Forschung in der Onkologie. Die klassischen Maus in vivo Modelle zur Erforschung von Krebstherapien sind insbesondere für die Untersuchung von Krebsimmuntherapien suboptimal. Mausmodelle erlauben zwar teilweise die gleichzeitige Simulierung des Tumors und des Immunsystems, jedoch mit arteigenen Limitationen. Es gibt im wesentlichen drei Typen von Mausmodellen: Erstens von Patientenmaterial abgeleitete Xenograftmodelle. Diesen Mäusen fehlt das systemische Immunsystem und sie sind daher nur sehr eingeschränkt für die Erforschung von Immuntherapien einsetzbar. Zweitens syngene Mausmodelle, in denen spontan, durch Kanzerogene oder mittels Genmanipulation (transgen) spezielle Tumore entstehen. Diese Modelle besitzen zwar ein Immunsystem, bilden aber nur sehr eingeschränkt die Heterogenität und die menschspezifischen Eigenschaften der Tumore ab. Weiters wurden sehr komplexe Mausmodelle entwickelt, für die in immundefizienten Mäusen sowohl menschliche Tumore als auch (bestimmte) menschliche Immunzellen transplantiert werden und die teilweise auch humanisierte Leukozytenantigen(HLA)-Moleküle und Zytokine besitzen. Dieses Modell ist sehr komplex in der Etablierung, enthält üblicherweise Tumor und Immunzellen von verschiedenen Individuen (nicht autolog), ist teuer, zeitaufwendig und daher nur eingeschränkt anwendbar.

Wir wollen daher in diesem Projekt ein tierfreies, autologes Krebsmodell etablieren, standardisieren und zur Analyse von Lipoproteinen als mögliche Therapietargets und zur Evaluierung von Krebsimmuntherapien verwenden. Das Modell basiert auf malignem Aszites, der Bauchraumflüssigkeit, die häufig bei einigen Krebstypen des Bauch- und Beckenraumes (wie Eierstock-, Bauchspeicheldrüsen-, Magen-, Leber- und Darmkrebs) entsteht und alle typischen Zellen eines Tumors (Krebszellen, Immunzellen, Fibroblasten) und andere Faktoren der Tumormikroumgebung (z.B. Metabolite, Zyto- und Chemokine, Lipoproteine, und Exosomen) enthält. Aszites ist einfach zu gewinnen (ohne den Patienten, die Patientin, zu beeinträchtigen), einfach zu manipulieren, erlaubt, schnell Ergebnisse zu erzielen, und könnte daher die oben genannten Mausmodelle ergänzen bzw. sogar teilweise ersetzen, insbesondere bei der Entwicklung neuer Therapiekonzepte die das Immunsystem involvieren. Aspekte wie die Metabolisierung der Therapeutika (z.B. in der Leber) und die Auswirkung auf die übrigen Organe (Nebenwirkungen) lassen sich mit diesem „Aszitesmodell“ nicht simulieren.

Konkret werden in diesem Projekt 1) ein „Aszitesmodell“ etabliert und als Basis dafür der Aszites von PatientInnen mit Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs genauer charakterisiert; 2) SOPs zur Aufbereitung und Lagerung der Zellen und

der zellfreien Fraktion in einer Gewebebank entwickelt, 3) spezielle Formen von Lipoproteinen in ihrer Rolle als Tumorpromotoren untersuchen und als potentielle Therapietargets evaluiert und 4) Kandidaten für Krebsimmuntherapien umfassend analysiert und damit evaluiert, ob das Aszitesmodell für diese Art der Therapieentwicklung geeignet ist.

Abstract

The establishment and further development of innovative, animal-free models are the basis of future-oriented research in oncology. All widely used in vitro and animal models in cancer treatment research are suboptimally suitable for cancer immune therapy research. Mouse models sometimes allow simultaneous simulation of the tumor and the immune system, but with their own model-specific limitations. Roughly, there are three types of mouse models: firstly, patient derived xenografts (PDX) in immune-compromised mice, lacking the immune system and thus not useful for cancer immune therapies; secondly, syngeneic or transgenic mouse models, where either the genetic background, the administration of specific cancerogens, or gene manipulations (i.e. transgenic) lead to the development of specific cancers. Although these models comprise the tumor, the immune system and all other microenvironmental factors, these models lack the heterogeneity of spontaneous human cancers and the human specific characteristics. Thirdly, extensively humanized mouse models containing PDXs and human immune cells, human leukocyte antigen (HLA) molecules and cytokines in immune-compromised mice; however, these are complicated in handling, expensive, and usually not autologous (i.e. contain tumor and immune cells from different individuals) and are therefore only of limited use for extensive cancer immune therapy research.

We therefore propose to develop and establish an animal-free and autologous cancer model and use it to analyze lipoproteins as possible therapy targets and to further establish and evaluate immune therapies. This new and complementary cancer model is based on malignant ascites. Ascites is the intraperitoneal fluid frequently developed in patients with specific cancer types, mainly from pelvic or abdominal origin (like ovarian, pancreatic, colorectal, stomach, or liver cancer). Malignant ascites resembles the heterogeneity of spontaneous human cancers and comprises tumor cells, immune cells, other cell types like cancer associated fibroblasts, and typical microenvironmental cell-free factors like cyto- and chemokines, lipoproteins, exosomes, and metabolites. Ascites is easy to obtain from patients (usually routinely extracted), can easily be handled and yields fast results. We hope that this cancer model can complement and even replace several experiments based on cancer mouse models for targeted and immune therapy research. However, aspects like the metabolism (e.g. in the liver) or the side effects of the therapeutic agents on other organs and tissues cannot be simulated in ascites based cancer models.

Specifically, in this project 1) an ascites based cancer model will be established and the ascites of patients with pancreatic and ovarian cancer will be characterized more precisely; 2) standard operating procedures (SOPs) will be developed for the preparation and storage of the cell and the cell-free fractions in a tissue bank; 3) the ascites based cancer model will be used to analyze and evaluate lipoproteins in their role as tumor promoters and potential therapy targets; and 4) new immune therapeutic strategies will be evaluated using the ascites based cancer model. Finally, these studies will evaluate, whether malignant ascites is a valuable and versatile cancer models for the development of new therapies.

Projektkoordinator

- Medizinische Universität Wien

Projektpartner

- Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG