

Oligonukleotidwirkstoffe zur Therapie von Tumorerkrankungen

Allgemeines

Trotz großer Fortschritte bei der Aufklärung der Kanzerogenese bleibt die effektive Behandlung von Krebs eines der dringlichsten Probleme der heutigen Medizin. Beispielsweise haben Pankreaskarzinome mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 0,4% eine extrem schlechte Prognose. Die Entwicklung effektiver Antitumor-Wirkstoffe ist demzufolge noch immer von größter Bedeutung.

Stand der Technik

Oligodesoxyribonukleotide (ODN) haben sich in jüngerer Zeit als eine Gruppe vielversprechender Wirkstoffe erwiesen. Große Erwartungen sind in die sogenannten Antisense-Oligodesoxyribonukleotide (ASODN) gesetzt worden, welche die Expression eines spezifischen Proteins, z.B. eines Onkogens, unterdrücken sollen. Trotz dieser großen Erwartungen ist bisher nur ein ASODN als Arzneimittel zugelassen worden. Ausgehend von der ursprünglichen Vorstellung einer sterischen Blockade des entsprechenden ribosomalen Translationsprozesses hat sich mittlerweile ein wesentlich differenzierteres Bild möglicher Wirkungsweisen von ASODN ergeben. Darüber hinaus wird inzwischen auch über unspezifische biologische Wirkungen von ODN berichtet, die nicht eine Target-spezifische Sequenz eines ASODN aufweisen.

Die Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte nicht-sequenzspezifische Oligonukleotide, pharmazeutische Mittel, die diese Oligonukleotide enthalten und deren therapeutische Verwendung. Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide sind beispielsweise in der Lage, die Proliferation von Pankreastumorzellen *in vitro* in Zellkulturen um bis zu 96% (Fig. 1), sowie *in vivo* im orthotopen Xenotransplantationsmodell um bis zu 50% (Fig. 2) zu hemmen.

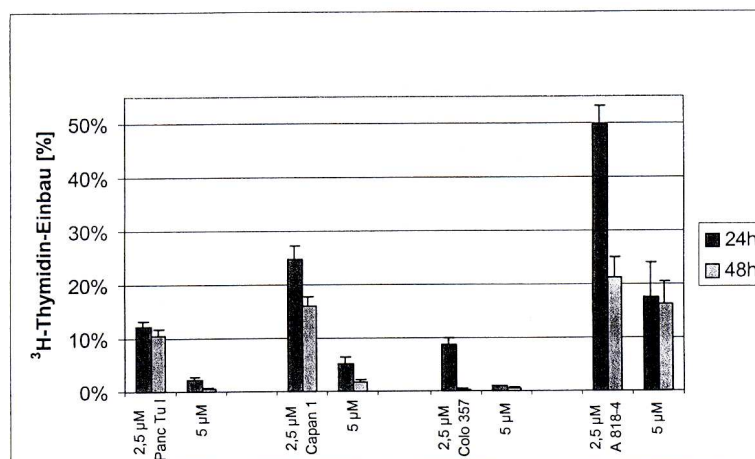


Fig. 1: Abhängigkeit der Tumorzellproliferation (gemessen am ³H-Thymidin-Einbau) von der Dosierung des erfindungsgemäßen Oligonukleotid-Wirkstoffs MON1 bezogen auf die entsprechenden unbehandelten Kontrollen (=100%): PancTu1, Capan1, Colo357, A818A: Tumorzelllinien

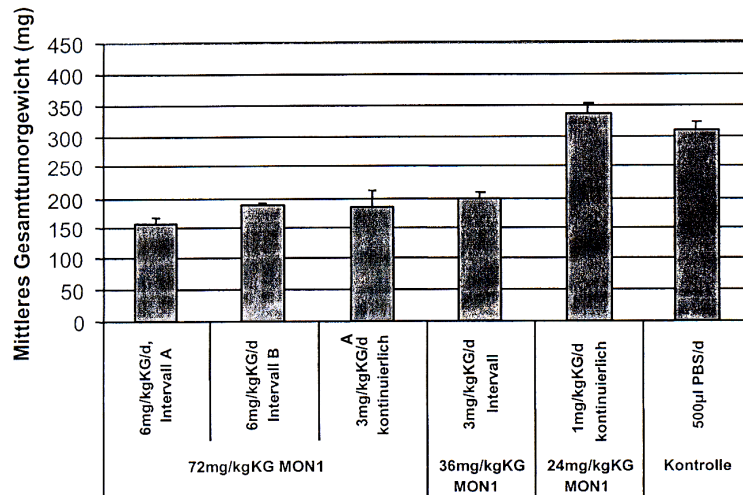


Fig. 2: Abhängigkeit des Gesamtumorgewichts in xenotransplantierten SCID-Mäusen vom Applikationsrythmus und der Dosierung des erfindungsgemäßen Oligonukleotid-Wirkstoffs MON1: Intervall A: 3 Tage Therapie + 3 Tage Pause; Intervall B: 6 Tage Therapie + 12 Tage Pause

Als besonders effektiv haben sich dabei insbesondere solche Oligonukleotide erwiesen, die in den terminalen 3'- und/oder 5'-Stellungen kovalent gebundene, lipophile Molekülgruppen und ein modifiziertes Rückgrad aufweisen. Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide sind vergleichsweise kurz und daher kostengünstig über etablierte Synthesemethoden herzustellen.

Verwertungskonzept

Es wird die Lizenzierung dieser Erfindung an ein Unternehmen angestrebt, das die beschriebenen Oligonukleotid-Wirkstoffe und diese enthaltende pharmazeutische Präparate zur Marktreife führt und den Vertrieb übernimmt. Auf Wunsch wird die PVA SH GmbH die Verwertung durch Kontaktvermittlung zum Erfinder und Finanzierung der Entwicklung eines Masters auch weiterhin unterstützen.

Kontakt

PVA SH GmbH

Dr. Alexandra Baumgartner

Wissenschaftszentrum

Fraunhoferstr. 13

D-24118 Kiel

Tel. (0431) 800 99 37

FAX (0431) 800 99 33

E-Mail baumgartner@pva-sh.de