

GT-Preis (Vortrag) 2018 für Dr. Sebastian Honnen

„Identification of potent drug candidates for the prevention of Cisplatin-induced neurotoxicity in the model organism *C. elegans*“

Die Wirksamkeit antitumorigener Therapien wird häufig durch schwerwiegende Nebenwirkungen wie die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) eingeschränkt. Die Pathophysiologie dieser Nebenwirkung ist weitestgehend unbekannt und präventive Strategien sind gegenwärtig nicht verfügbar. Eine Aufklärung der molekularen Mechanismen der CIPN ist daher enorm wichtig zur zukünftigen Entwicklung entsprechender therapeutischer Optionen.

Innerhalb der letzten Jahrzehnte stellte sich *Caenorhabditis elegans* als ein hervorragendes Modellsystem in verschiedenen Forschungsfeldern, wie unter anderem der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen, heraus. Ein wesentlicher Vorteil ist, dass es sich um ein *in vivo* Tiermodell mit verschiedenen Geweben, Organen und Metabolismus handelt, welches leicht in großer Anzahl im Labor kultiviert werden kann. *C. elegans* ist heute außerdem der einzige Organismus dessen komplettes Konnektom bekannt ist und es hat sich vielfach bestätigt, dass *C. elegans* für die Untersuchung der Bioaktivität von Substanzen bezüglich Stressantworten oder Alterungsprozessen gut geeignet ist.

Im vorliegenden Projekt nutzen wir *C. elegans* als alternatives Testmodell zur Evaluierung der Neurotoxizität platinierender Agenzien. Wir konnten die dosisabhängige Aufnahme von Cisplatin mittels ICP-MS zeigen sowie mittels Southern Blot die Induktion von 1,2-Intrastrang Addukten, den häufigsten DNA-Addukten nach Cisplatingabe. Auch in *C. elegans* führten diese zur Ausbildung von Apoptosen in der Keimbahn. Interessanterweise konnten wir nachweisen, dass Dosierungen, welche nur geringfügige Effekt auf Entwicklung, Reproduktion und Muskulatur hatten, dennoch zu starker (Cis- und Oxaliplatin) Neurotoxizität in *C. elegans* führten.

Die Exposition gegenüber Cis- und Oxaliplatin verringerte die oxidative Stressresistenz, was wohl einer Depletion des Glutathion (GSH)-Spiegels geschuldet ist, da die Level reaktiver Sauerstoffspezies nicht generell anstiegen. Wir nutzten RNAi gegen die Glutamatcysteinylgase (GCS-1) um der Frage nachzugehen, ob in unserem Modell niedrige GSH-Spiegel ausreichend für eine beschleunigte Ausprägung von Neuropathien sind. Dies war in der Tat der Fall und verstärkte auch die neurotoxische Wirkung von Cisplatin. Konsequenterweise konnten wir durch Postinkubation mit N-Acetylcysteine oder auch Amifostin (respektive WR1065) die Ausprägung von Neuropathien in unserem Modell deutlich reduzieren. Die Apoptoseinduktion wurde durch diese Behandlungen aber nicht verändert.

Insgesamt belegen unsere aktuellen Ergebnisse die Möglichkeit sowohl molekulare Mechanismen der CIPN in *C. elegans* aufzudecken als auch potentiell protektive Substanzen zu testen. Aktuell arbeiten wir an der Adaptation des Systems für einen höheren Durchsatz.