

Projektzusammenfassung Klümper

Epigenetische Modulation von Immunsignalwegen im Nierenzellkarzinom als mögliche synergistische Therapieoption zur Immun-Checkpoint-Inhibition

Der Nobelpreis für Medizin wurde 2018 für die Erforschung der Immun-Checkpoints CTLA-4 und PD-1, welche den antitumoralen Effekt des Immunsystems bremsen, verliehen. Dank dieser Entdeckung ist der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) zur Enthemmung des Immunsystems im metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) ein in der Klinik implementiertes Therapiekonzept. Trotz des großen Erfolgs der ICI im mRCC spricht jedoch eine Vielzahl der Patienten nicht oder nur unzureichend an oder entwickelt rasch Resistenzen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher unzureichend verstanden. Die Entwicklung prädiktiver Biomarker für eine individualisierte Krebstherapie mit optimierten Therapiesequenzen ist für ein verbessertes Langzeitüberleben jedoch essentiell. Im mRCC gibt es keinen idealen Biomarker für die Prädiktion des ICI-Ansprechens.

Inaktivierende Mutationen in Polybromo-1 (PBRM1) scheinen einen positiv prädiktiven Wert für das Ansprechen der ICI im mRCC zu haben, jedoch sind zentrale Fragen des Mechanismus weitestgehend unklar. Ziel des Forschungsprojektes ist es die molekularen Grundlagen einer gesteigerten Sensibilität gegenüber ICI in PBRM1-mutierten Tumoren besser zu verstehen. Das Projekt wird am Institut für Experimentelle Onkologie des Universitätsklinikums Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Hölzel in Kooperation mit der Klinik für Urologie unter Leitung von Prof. Dr. Manuel Ritter durchgeführt. Die Rolle von PBRM1 auf die Interaktion von RCC-Zellen mit Immunzellen soll umfangreich untersucht werden. Hierzu werden neben den klassischen RCC-Zellkulturmodellen auch Patienten-abgeleitete RCC-Tumorzellen und RCC-Organoiden zum Einsatz kommen. In PBRM1-Wildtyp RCC soll durch selektive genetische und pharmakologische PBRM1-Inhibition eine mögliche synergistische Therapieoption zur ICI untersucht werden. Eine spezifische PBRM1-Inhibition könnte in Kombination mit ICI über eine induzierte Vulnerabilität einen synergistischen therapeutischen Effekt in den PBRM1-Wildtyp RCC erzeugen.

Der Erkenntnisgewinn dieses Forschungsprojektes könnte durch molekulare Signaturen eine verbesserte Patientenstratifizierung im RCC ermöglichen. Zudem ist die Validierung eines möglicherweise bestehenden synergistischen Potenzials von ICI plus PBRM1-Inhibition essentiell im Prozess der Evaluation des klinisch-translationalen Potenzials.

Übergeordnetes Ziel des vorgestellten Forschungsvorhabens ist es die immunonkologische Forschung in den urologischen Tumorentitäten am Standort Bonn langfristig im Kontext des DFG-geförderten Exzellenzcluster ImmunoSensation² zu stärken, die am Ende dem Wohle unserer Patienten dienen soll. Die molekulare Subtypisierung der Patienten mit Nierenzellkarzinom soll für die optimale Therapiesequenz an unserer Klinik für Urologie langfristig in die klinische Routine implementiert werden.