

Projektzusammenfassung Stühler

Inhibition der Autophagie als therapeutischer Ansatz in der Therapie des Nierenzellkarzinoms

Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber zielgerichteter Therapien mit Tyrosinkinase- und Checkpoint-Inhibitoren ist u.a. ein Grund für das weiterhin niedrige 5-Jahres-Überleben von <20% bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (NZK). Der zelluläre Prozess der Autophagie steht bei malignen Zellen im Zusammengang mit einer Tumorprogression und der Entwicklung von Resistenzmechanismen gegenüber Chemo- und Immuntherapien. Daten zur Expression und Regulation der mit Autophagie-assoziierten Gene (ATGs) sind bisher limitiert.

Das Projekt wird am Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie (IKP) in Stuttgart unter der Leitung von Prof. Dr. M. Schwab durchgeführt. Das IKP zeichnet sich durch ein hohes internationales Ansehen im Bezug auf die Grundlagenforschung in den Bereichen der klinischen Pharmakogenetik und molekularen Onkologie aus mit der Fragestellung des interindividuellen Arzneimittelansprechens in Abhängigkeit von genetischen und epigenetischen Faktoren sowie der Entwicklung von neuen zielgerichteten Therapieansätzen.

Für das hier vorgestellte Projekt erfolgt die systematische Analyse der interindividuellen Variabilität von ausgewählten ATGs auf mRNA-Level mittels TaqMan-Assays und auf Proteinlevel (u.a. mit Immunfluoreszenz, Immunhistochemie von Tissue Microarrays). Die Grundlage stellt eine Biobank dar, die aktuell Frisch- und/oder in Paraffin-eingebettetes Nierengewebe von 800 Patienten (Tumor- und tumorfreies Nierengewebe) enthält. Zusätzlich soll eine Analyse der Gen-spezifischen Methylierung von ATGs im Normal- und Tumorgewebe durch MALDI-TOF Analysen stattfinden. Letztendlich sollen die Daten der mRNA/Protein-Expression mit den Daten der Sequenzierung/Genotypisierung und DNA-Methylierung korreliert werden, um auf diese Weise den prädiktiven Wert der genetischen und/oder epigenetischen Faktoren auf die Expression der ATGs zu bestimmen. Diese Expressionslevel werden mit dem Tumorspezifischen-, dem Gesamt- sowie dem Progressionsfreien Überleben korreliert. Zusätzlich soll anhand der in der Biobank enthaltenen Patienten, die mit einem Checkpoint-Inhibitor oder TKI behandelt wurden, die Frage möglicher Resistenzmechanismen diskutiert werden. Darüber hinaus soll der Effekt der Inhibition der Autophagie allein sowie in Kombination mit den zugelassenen Therapieoptionen (TKI oder Checkpoint-Inhibitoren) einerseits in Zellkulturen mit malignen und benignen Nierenzellen als auch in 3D Mikrotumoren untersucht werden.

Zusammengefasst soll dieses Projekt erste detaillierte Ergebnisse zur Autophagie sowie deren therapeutischen Ansatz als zielgerichtete Therapie beim NZK liefern. Ein möglicher Ausblick wäre die zielgerichtete Therapie mit Inhibitoren der Autophagie als Monotherapie oder in Kombination mit einem TKI oder Checkpoint-Inhibitor in einem anhand von Biomarkern definierten Patientenkollektiv.