

# Anvisieren neuer molekularer Netzwerke, die dem Wiederauftreten und der Progression des Blasenkrebses zugrunde liegen

Projekt

Prof. Camilla Jandus & Prof. Grégory Verdeil

Blasenkrebs (BK) ist hinsichtlich Prävalenz, Sterblichkeit, klinischer Behandlung und Kosten weltweit ein erhebliches Problem für die öffentliche Gesundheit. Bei den meisten Patienten (circa 70%) wird die Krankheit als nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (NMIBC) an der Oberfläche der Harnblase diagnostiziert. Seit vielen Jahren wird diese Krankheit mittels BCG-Instillation und Tumorresektion behandelt. Trotz der Wirksamkeit dieser Behandlung erleiden zahlreiche Patienten jedoch einen Rückfall und müssen im Laufe der Jahre mehrere Behandlungsrunden durchlaufen. Die Krankheit kann sich auch zu einem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC) weiterentwickeln (30%). In diesem Fall sind Chemotherapie und Entfernung der Blase (Zystektomie) angezeigt. Trotz dieser radikalen Behandlung ist die Gesamtüberlebensrate tief und die Hälfte der Patienten überlebt nicht länger als fünf Jahre. Ist die Erkrankung metastatisch, so beträgt die verbleibende Lebensdauer nicht mehr als 15 Monate. In den letzten Jahren hat der enorme Erfolg der Immuntherapien auch zu einigen Fortschritten bei der Behandlung des MIBC geführt, indem die Fähigkeit des Immunsystems, die Erkrankung zu bekämpfen, zurückgewonnen wird. Auf eine Behandlung mit Antikörpern, die den PD-1/PD-L1-Signalweg blockieren, sprechen 20 bis 30 % der Patienten an; eine Erfolgsrate, die tiefer ist als bei anderen Krebsarten. Damit verbesserte und neue immuntherapeutische Ansätze entwickelt werden können, ist es also dringend notwendig zu verstehen, warum viele Patienten nicht auf die Behandlung ansprechen.

Angesichts dieser Ausgangslage wollen wir das Fachwissen unserer beiden Forschungsgruppen bündeln, um die molekularen Mechanismen, die Wiederauftreten und Progression des BKs vorantreiben, zu charakterisieren. Unsere Studien werden wir direkt an Patientenproben sowie in einem gentechnisch veränderten Mausmodell (GVMM) des BKs, das die verschiedenen Stadien der Tumorprogression nachbildet, ausführen. Darüber hinaus werden wir im Hinblick auf Phase I/II klinische Studien in BK-Patienten neue therapeutische Ansätze und Biomarker in diesem GVMM untersuchen und validieren, mit dem Ziel, das Überleben der Patienten zu verbessern.

Erste genetische Studien an primärem und rezidivierendem Tumorgewebe aus einer Kohorte von 12 BK-Patienten haben eine Gensignatur aufgedeckt, die mit BK-Progression und -Rückkehr in Zusammenhang steht. In unseren Untersuchungen werden wir uns mit zwei Signalwegen dieser Signatur befassen. Diese können anvisiert werden, um Tumorkontrolle und -eliminierung zu verbessern. Anhand einer grösseren Kohorte (36 Patienten) konnten wir zeigen, dass diese zwei Signalwege in rezidivierenden Tumoren stärker ausgeprägt sind als in nicht rezidivierenden Erkrankungen. Dieselbe Gensignatur konnten wir ebenfalls im progressiven Stadium unseres BK-GVMMs nachweisen, was die klinische Relevanz unseres Modelles bestätigt. **Aufgrund dieser Ergebnisse stellen wir die Hypothese auf, dass zwischen Immun- und BK-Zellen eine Interaktion existiert, an der die untersuchten**

## **Gene und deren Regulation beteiligt sind und die therapeutisch anvisiert werden kann.**

In einem ersten Schritt werden wir deshalb in primären BK-Patientenproben und in unserem BK-Mausmodell (Tumorschnitte, frisches Tumorgewebe) die Gensignatur für Progression/Wiederauftreten auf der Proteinebene validieren. Auf diese Weise können wir die Zelltypen ermitteln (Tumorzellen, Stromazellen, Immunzellen (myeloische und lymphoide Zellen)), welche die Genkandidaten exprimieren.

In einem zweiten Schritt werden wir unsere Zielgene oder die dazu gehörigen Liganden in den jeweiligen Zelltypen inaktivieren. Wir werden das *in vitro* Verhalten der aus Patienten und Mäusen stammenden geneditierten Immunzellen (Phänotyp, Zytokinausschüttung, Differenzierungsstadium, Plastizität) und BK-Tumorzellen (Überlebensrate, Invasion, Migration, Koloniebildung, epithelial-mesenchymale Transition) verfolgen. Wir planen die Charakterisierung der *in vivo* Progression, der Zusammensetzung der Mikroumgebung von Tumoren, die durch intravesikale Instillation von Wildtyp- oder geneditierten BK-Zellen etabliert wurden, sowie des Überlebens der betroffenen Tiere. Dazu werden wir sowohl in Wildtyp- als auch in genetisch modifizierten Mäusen die Dynamik von Tumorwachstum und -ausbreitung, das Überleben der Tiere und die Zusammensetzung der Tumormikroumgebung unter die Lupe nehmen.

Schliesslich werden wir präklinische Studien durchführen. Dazu werden wir in unserem BK-Mausmodell entweder blockierende Antikörper, kleine Moleküle oder miRNA-Mimics benutzen, um herauszufinden, wie diese Behandlungen Tumorprogression und Immunantwort gegen den Tumor beeinflussen. Insgesamt erhoffen wir uns aus diesen Forschungsarbeiten die Identifikation neuer Signalwege, die uns erlauben, unsere Kenntnisse zu vervollständigen und unsere Behandlungsstrategien für Patienten mit rezidivierendem und fortgeschrittenem Blasenkrebs zu verbessern.