

# Modellierung und Untersuchung der Tumormikroumgebung von Hirnmetastasen des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses

MD-PhD Projektzusammenfassung– September 2021

*MD-PhD Student: Benoît Duc*

*Zuständige Professorin: Prof. Johanna Joyce*

*Ludwig Institute for Cancer Research, Universität Lausanne*

Weltweit ist Lungenkrebs, einschliesslich des am häufigsten auftretenden nicht-kleinzelligen Lungenkrebses, die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle. Die Metastasierung stellt das Endstadium der Lungenkrebsprogression dar. Dabei breiten sich Krebszellen erfolgreich auf ein neues Organ aus und besiedeln dieses. 20-40% aller Lungenkrebspatienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen und neuartige Therapien für deren Behandlung werden dringend benötigt; erstens, weil mehr als 50% aller Patienten innerhalb eines Jahres nach der Diagnose sterben, und zweitens, weil diese Metastasen zum Tod von Patienten führen, bei denen die Erkrankung in den Lungen und in anderen Metastasenherden unter Kontrolle ist. Allerdings fehlt es an Tiermodellen, die Hirnmetastasen des Lungenkrebses getreu nachbilden, was unser Verständnis der molekularen Mechanismen, die dieser Krankheit zugrunde liegen, limitiert. Dieses Verständnis ist jedoch unabdingbar, wenn spezifische Schwachstellen der beteiligten Mechanismen im Hinblick auf zukünftige Therapieansätze identifiziert werden sollen.

In diesem Projekt werden wir unsere Partnerschaften mit Pathologen, Chirurgen und Wissenschaftlern innerhalb des Swiss Cancer Center Léman und auch im Ausland nutzen, um neuartige therapeutische Kombinationen zu identifizieren, die nicht-krebsartige Zellen in Tumoren (d.h. die Tumormikroumgebung), darunter auch Immunzellen, ins Visier nehmen. Wir werden das erste Lungenkrebs-Mausmodell entwickeln, das alle Stufen der Lungenkrebs-Hirnmetastase nachbildet. Diese Mäuse werden ein intaktes Immunsystem besitzen, was in vielen gegenwärtig verfügbaren Modellen nicht der Fall ist. Dank dieser Eigenschaft können wir ermitteln, wie die körperliche Abwehr auf Lungenkrebsmetastasen im Gehirn reagiert. So können Therapien identifiziert werden, die diese Antwort verstärken. Parallel dazu werden wir neue Technologien einsetzen, mit denen zelluläre Interaktionen identifiziert werden können, die entscheiden, wie nicht-krebsartige Zellen auf Krebszellen reagieren und wo im Tumor diese Interaktionen stattfinden. Wir werden diese Untersuchungen in Patientenproben und in unserem tierischen Modell durchführen, um bisher noch unbekannte Schwachstellen in nicht-krebsartigen Zellen der Lungenkrebs-Hirnmetastase zu identifizieren. Diese Schwachpunkte können wir danach in unserem neuartigen Mausmodell anvisieren. Wir hoffen, dass unsere Forschung schliesslich zur Entwicklung einer personalisierten Behandlung von aus nicht-kleinzelligem Lungenkrebs abstammenden Hirnmetastasen führt. Dabei sollen rational konzipierte Therapien unterschiedliche molekulare Subtypen ins Visier nehmen.