

Mechanismen und therapeutisches Targeting des neuronalen, die Brustkrebspathogenese-fördernden NMDAR-Signalweges

Projekt

Simge Yücel

Simge Yücel schliesst sich für ihr Doktorat der im AGORA-Gebäude für translationale Krebsforschung arbeitenden Hanahan-Forschungsgruppe an. Betreut wird sie von Prof. Hanahan und Prof. Michele De Palma, der ebenfalls im AGORA-Institut arbeitet.

In ihrem Projekt wird sich Simge Yücel mit der Aufklärung pathogener Mechanismen und der Erforschung innovativer therapeutischer Strategien gegen Brustkrebs befassen. Insbesondere wird sie sich einem neuronalen Signalweg widmen, in dessen Mittelpunkt der NMDA-Rezeptor (NMDAR) steht. Die Hanahan Gruppe hat entdeckt, dass dieser Signalweg von Krebszellen ausgebeutet wird, um Invasion und Metastasen - die Krebsmortalität verursachenden Kennzeichen bösartiger Krebsarten - zu begünstigen. Die Rolle des NMDAR bei der Krebsentstehung wurde 2013 entdeckt und beschrieben (Li & Hanahan, *Cell*), und 2018, hauptsächlich in Beziehung auf Bauchspeicheldrüsenkrebs, weiter charakterisiert (Li, Zeng *et al.*, *Cancer Cell*). Danach wurde im Jahr 2019 in einem grossen Artikel in der Zeitschrift *Nature* (Zeng *et al.*) die Rolle des NMDAR-Signals bei der Entstehung von Hirnmetastasen im Zusammenhang mit Brustkrebs beschrieben. Unveröffentlichte Daten aus dem Hanahan-Labor deuten darauf hin, dass die Ausbeutung des NMDAR auch in bestimmten primären Brusttumoren und bei der folgenden Metastasierung in anderen Körperteilen eine Rolle spielt. Simge Yücel wird Brustkrebs-Mausmodelle in Verbindung mit der Analyse von menschlichen Brustkrebsbiopsien verwenden, um die folgenden Forschungsrichtungen zu verfolgen:

Untersucht werden die Auswirkungen der konditionalen, krebszellspezifischen genetischen Ablation der wichtigsten Signaluntereinheit des NMDARs (GluN2B) auf die Entwicklung und das tödliche Fortschreiten von invasiven primären Tumoren und Lungenmetastasen im MMTV-PyMT Brustkrebs-Mausmodell (die 2013 *Cell* Publikation zeigte, dass der NMDAR in diesem Modell aktiviert ist). Andere Modelle, z.B. das transgene C3Tag-Modell des dreifach negativen Brustkrebses, könnten ebenfalls verwendet werden. Geplant ist, dass nicht nur Invasion und Metastasierung, sondern auch die Auswirkungen auf die Mikroumgebung des Tumors bewertet werden, wobei eine Auswahl an hochentwickelten histopathologischen, zellulären und molekularen "-omics" Technologien, einschliesslich der Einzelzell-RNA-Sequenzierung, zum Einsatz kommen wird.

In ähnlicher Weise werden die Auswirkungen der konditionalen, krebspezifischen Deletion von möglichen nachgeschalteten NMDAR-Effektoren, die in der 2018 *Cancer Cell* Publikation beschrieben wurden, untersucht. Insbesondere werden der Transkriptionsfaktor HSF1 und der Translationsregulator FMRP unter die Lupe genommen. Es werden manipulierte Brustkrebszelllinien in Kultur und als Transplantationstumoren verwendet, um diese Effektoren weiter zu untersuchen und um aus den zahlreichen Kandidaten Schlüsselgene zu identifizieren, die von den einzelnen Effektoren reguliert werden.

Es wird eine Zusammenarbeit mit Forschern in Lund, Schweden, und in Bern aufgebaut, um Gewebe-Microarrays von menschlichem Brustkrebs auf die Expression von Komponenten des NMDAR-Signalweges zu untersuchen, insbesondere auch auf diagnostische Signalwegaktivität, die durch Immunfärbung der phosphorylierten GluN2B-Untereinheit nachgewiesen werden kann. Korrelationen mit histologischen und molekularen Subtypen des menschlichen Brustkrebses und Verknüpfungen mit schlechter Überlebensrate werden gesucht. Es werden sowohl primäre Brusttumoren als auch Metastasen in anderen Organen, wie Lunge, Leber und Knochen untersucht. Es werden Hypothesen entwickelt, die dann in geeigneten Brustkrebs-Mausmodellen überprüft werden.

Es werden mechanismusgesteuerte therapeutische Targeting-Strategien erforscht. Diese sollen entweder den NMDAR-Signalweg oder genetisch validierte, nachgeschaltete Effektoren seines malignitätssteigernden Programmes pharmakologisch hemmen und somit Invasion und Metastasierung unterbinden. Getestet werden auch rationale Kombinationen mit Medikamenten, die weitere wichtige Tumorprogressionswege stören oder die das Immunsystem so modulieren, dass die Wirksamkeit der Immuntherapie gefördert wird.

Es wird erwartet, dass diese Untersuchungen neue Chancen aufzeigen, die anschliessend in die Forschung eingebaut werden können.

Referenzen

- Li, L., & Hanahan, D. (2013). Hijacking the neuronal NMDAR signaling circuit to promote tumor growth and invasion. *Cell*, 153: 86-100.
- Li, L., Zeng, Q., Bhutkar, A., Galvan, J., Karamitopoulou, E., Noordermeer, D., Peng, M.W., Piersgilli, A., Perren, A., Zlobec, I., Robinson, H., Iruela-Arispe, M.L., & Hanahan D. (2018) GKAP acts as a genetic modulator of NMDAR signaling to govern invasive tumor growth. *Cancer Cell*, 33: 736-751.
- Zeng, Q., Michael, I.P., Zhang, P. Saghafini, S., Knott, G., Jiao, W., Brian D. McCabe, B.D., José A. Galván, J.A., Robinson, H.P.C., Zlobec, I., Ciriello, G., and Hanahan, D. (2019). Synaptic proximity enables NMDAR signaling to promote brain metastasis. *Nature*, 573: 526-531.