LS18-111 - Ultra-high-risk pediatric cancer - combinatorial drivers and therapeutic targets for precision medicine

Zusammenfassung

Obwohl die Heilungschancen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Krebserkrankungen dank intensiver Forschung und Therapieoptimierungsstudien gestiegen sind, gibt es PatientInnen, die nicht ausreichend auf klassische Therapien wie z.B. Kombinations-Chemotherapie ansprechen und oftmals innerhalb weniger Monate rezidivieren. Diese PatientInnen werden der Gruppe der Ultra-Hochrisiko-Erkrankten zugeordnet und bedürfen neuer therapeutischer Konzepte, die sich auf genetische oder epigenetische Veränderungen im Tumor stützen. Wir haben in unserer Studie eine Kinderkrebserkrankung, das Neuroblastom, als Modell für besonders aggressive Verlaufsformen gewählt. Die zugrunde liegenden genetischen Veränderungen und Signalwege, die zu einer aggressiven Ausprägung des Tumors führen, sind weitgehend unbekannt. Daher haben wir genetische Mutationen bei Neuroblastomen untersucht, insbesondere im ATRX-Gen, das bei PatientInnen mit Neuroblastomen mit extrem hohem Risiko, häufig vorkommt. Darüber hinaus haben wir die Rolle von ATRX in Metastasen untersucht. Einzelzellsequenzierung ermöglichte es uns, die genauen Moleküle und zellulären Programme zu verstehen, die in Tumorzellen aktiv sind, welche in das Knochenmark metastasieren, und wie Tumorzellen und Immunzellen interagieren. Wir konnten zeigen, dass Tumorzellen mit ATRX-Mutationen das Immunsystem schwächen, indem sie Signale an Monozyten senden und diese zu Verbündeten machen, sodass ein Fortschreiten der Erkrankung weiter gefördert wird. Mithilfe von CRISPR- und Wirkstofftests konnten wir neue und spezifischere Behandlungsansätze identifizieren, die vielversprechend für die weitere Umsetzung in präklinischen und frühen klinischen Studien sind. Schließlich entwickelten wir ein Zebrafischmodell für ATRX-mutierte Neuroblastome, das erste Tiermodell für diese Art von Neuroblastom, indem wir menschliche Tumorzellen mit ATRX-Mutationen in Zebrafischlarven implantierten. Die Fischlarven, die Tumore trugen, wurden dann auf die Wirksamkeit von Medikamenten getestet. Im transparenten Fisch können fluoreszenzmarkierte Tumorzellen mittels einer automatisierten Mikroskopieplattform visualisiert werden, die ihr Wachstum bzw. ihre Schrumpfung misst. Diese Plattform soll zukünftig eingesetzt werden, um neue Medikamente zu testen und möglicherweise festzustellen, ob PatientInnen auf Behandlungen in der personalisierten Präzisionsmedizin ansprechen werden. Das in diesem Projekt gesammelten Wissens über relevante molekulare Signalwege und personalisierte Testmodelle soll OnkologInnen eine solide Grundlage bieten und Therapieentscheidungen unterstützen.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Translation studies (60%) | Oncology (20%) | Cancer research (20%)

Keywords:
cancer, neuroblastoma, ATRX, CRISPR screen, (epi-)genetics, synthetic lethality, zebrafish, patient-derived drug testing, personalized medicine

Principal Investigator:	Sabine Taschner-Mandl
Institution:	St. Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI)
Co-Principal Investigator(s):	Ruth Ladenstein (St. Anna Kinderspital) Nikolaus Fortelny (Paris-Lodron Universität Salzburg)

Status: Abgeschlossen (01.03.2019 - 29.02.2024)
GrantID: 10.47379/LS18111

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/ls/LS18-111/