

Projektzusammenfassung Frey

Das Blasenkarzinom ist die zehnthäufigste Tumorerkrankung weltweit. Der aktuelle Therapiestandard für das muskelinvasive Blasenkarzinom besteht aus einer radikalen Zystektomie nach neoadjuvanter Systemtherapie, die gegenwärtig in der Regel eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin sowie eine perioperative Immuntherapie mit Durvalumab umfasst. Trotz dieser Fortschritte in der multimodalen Behandlung erzielen lediglich etwa 20–40 % der Patienten ein relevantes pathologisches Ansprechen ($<pT2$), gemessen anhand der finalen Histopathologie des Zystektomiepräparats. Die Dynamik und der fortwährende Wandel der Therapielandschaft werden durch kürzlich publizierte, vielversprechende Ergebnisse zur perioperativen Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab verdeutlicht, die cisplatingeeigneten und cisplatinungeeigneten Patienten neue Behandlungsoptionen eröffnen. Ungeachtet dieser therapeutischen Fortschritte sind die molekularen und immunologischen Mechanismen, die einer primären oder erworbenen Therapieresistenz zugrunde liegen, bislang nur unzureichend verstanden. Ziel dieses Projekts ist die Identifikation räumlicher und funktioneller Veränderungen im Tumormikromilieu (TME), die mit einem Ansprechen beziehungsweise einer Resistenz gegenüber der neoadjuvanten Therapie assoziiert sind. Im Fokus stehen dabei die Interaktionen zwischen Tumor- und Immunzellen sowie deren dynamische Veränderungen während der Behandlung. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob aus dem Urin gewonnene Zellen als minimalinvasive „Liquid Biopsy“ die Zusammensetzung und Aktivität des TME zuverlässig widerspiegeln können.

Das Forschungsprojekt ist in mehrere Abschnitte unterteilt. In einem ersten Schritt werden aus Urinproben isolierte Immun- und Tumorzellen mittels spektraler Durchflusszytometrie charakterisiert und mit korrespondierenden Tumorgewebeproben verglichen. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Analyse von Urinproben vor, während und nach der Therapie, um behandlungsinduzierte Veränderungen des Immunprofils zu erfassen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren.

Im zweiten Schritt wird die räumliche Organisation des Tumormikromilieus in prä- und posttherapeutischen Gewebeproben untersucht. Hierzu kommt die hochmultiplexe Bildgebungstechnologie CODEX (Co-Detection by Indexing) zum Einsatz, die eine gleichzeitige Analyse zahlreicher Immun-, Tumor- und Stromamarker ermöglicht.

Durch die Kombination von Zelltypisierung, räumlicher Nachbarschaftsanalyse und funktioneller Charakterisierung sollen zelluläre Netzwerke identifiziert werden, die mit Therapieansprechen oder -resistenz assoziiert sind.

Die Integration und Kombination von Gewebe- und Urinalysen verspricht neue Einblicke in die Mechanismen der Resistenzentwicklung beim muskelinvasiven Blasenkarzinom. Langfristig könnten die gewonnenen Erkenntnisse eine Grundlage für eine stärker personalisierte Auswahl neoadjuvanter Therapien schaffen und zur Entwicklung neuer Ansätze zur Überwindung von Therapieresistenzen beitragen.