Neuen Markers und Targets in der Progression des Urothelkarzinoms - Analyse der molekularen Mechanismen von Wnt/ β -Catenin und seinen Koaktivatoren BCL9 und BCL9L bei Harnblasenkarzinom

Projektzusammenfassung Dr. rer. nat. Roland Kotoloshi

Das Harnblasenkarzinom (BC) ist einer der weltweit verbreitetsten Tumorerkrankungen und zeichnet sich durch verschiedene molekulare Subtypen und eine hohe Heterogenität aus. Das 5-Jahres Progressionsrisikos vom nicht muskelinvasiven zum muskelinvasiven BC beträgt bis zu 40 %, was eine hohe klinische Relevanz hat, da dies die Behandlung beeinflusst. Die frühzeitige radikale Zystektomie und Chemotherapie werden für Patienten mit hohem Risiko als mögliche Behandlungsoptionen empfohlen, zeigen jedoch vielfältige Komplikationen, wie etwa das Operationsrisiko und führen häufig zur Einschränkung der Lebensqualität. Aus diesem Grund werden neue prognostische Marker und innovative therapeutische Targets, insbesondere für die lokale Behandlung von Hochrisikopatienten, dringend benötigt.

Der Wnt/ β -Catenin-Signalweg ist einer der wichtigsten Signalwege, welcher an vielen Tumorerkrankungen beteiligt ist. Nach der Aktivierung wird das β -Catenin-Protein in den Zellkern verlagert und interagiert mit nukleären Faktoren wie den Coaktivatoren BCL9 und BCL9L (BCL9(L), homologe Proteine), um einen funktionellen Transkriptionskomplex mit TCF/LEF und weiteren Faktoren zu bilden. Die β -Catenin abhängigen Zielgene sind unter anderem an der Regulation des Zellzyklus, der Selbsterneuerung von Tumor-Stammzellen und der epithelial-mesenchymalen Transition beteiligt, was das Tumorwachstum, die Invasion und Metastasierung fördern. Der Wnt/ β -Catenin Signalweg wird immer öfter auch mit dem Harnblasenkarzinom in Verbindung gebracht. Es wurde festgestellt, dass β -Catenin bei hochgradigem und invasivem Harnblasenkarzinom teilweise überexprimiert wird, was darauf hindeutet, dass eine hohe β -Catenin Expression mit Aggressivität und schlechter Prognose verbunden ist. In unserer bisherigen Arbeit haben wir gezeigt, dass der Wnt/ β -Catenin-Signalweg und dessen Coaktivatoren BCL9(L) eine onkogene Rolle in Harnblasenkarzinom-Zelllinien spielen.

Das im Rahmen des Wolfgang Lutzeyer-Forschungsstipendiums geförderte Projekt zielt nun darauf ab, die molekularen Mechanismen des BCL9(L) und des β -Catenin-Signalweges bei der Progression des Harnblasenkarzinoms sowie die Anwendbarkeit als prognostische Marker und potenzielle therapeutische Targets zu entschlüsseln. Dies wird in verschiedenen Teilprojekten angegangen. Die Proteinexpression von β -Catenin, BCL9(L) und weiteren assoziierten Markern wird in verschiedenen invasiven Tumorarealen in Harnblasenkarzinomen aller Stadien und Differenzierungsgraden mittels Multiplex-Immunfluoreszenz analysiert. Anschließend bewerten wir die Expressionsmuster, die Korrelation unter den Markern und deren diagnostischen bzw. prognostischen Wert beim Harnblasenkarzinom.

Neben der Wirkung von BCL9(L) über den β -Catenin Signalweg haben wir auch Hinweise auf die Beeinflussung anderer, bisher unbekannter, Signalwege durch BCL9(L). Diese werden wir mittels Transkriptom Sequenzierung (RNA-Seq) von Wildtyp- und BCL9(L) Knockdown-Zelllinien identifizieren. Die funktionelle Rolle von BCL9(L) und des Wnt/ β -Catenin-Signalweges klären wir in 2D-Zellkulturanalysen, in Kooperation mit unseren Kollegen des urologischen Forschungslabors am UK Leipzig mittels 3D-Organoiden sowie in Kooperation mit dem urologischen Forschungslabor am UK Ulm mittels ex-vivo Schweineblasen-Invasionsmodell sowie mit einem in der Entwicklung befindlichen eigenen ex-vivo Harnblasenmodell der Ratte auf. Mit den daraus gewonnenen Erkenntnissen ist es uns dann möglich ein geeignetes orthotopes Xenograft Mausmodell zu generieren.

Klinisch relevant ist die Möglichkeit der Inhibition von BCL9 und BCL9L und des β -Catenin Signalweges um Tumorwachstum und Progression zu unterbinden. Hierbei steht die lokale intravesikale

Behandlung des Harnblasenkarzinoms im Vordergrund, um Nebenwirkungen durch die Blockierung des β -Catenin Signalweges zu vermeiden. Als Wirkstoff wurde der neue BCL9(L)/beta-Catenin-Inhibitor ZW4864, der die Protein-Protein-Interaktion von β -Catenin mit BCL9(L) unterbricht, als ein mögliches therapeutisches Target ausgewählt. Schließlich wird die tumorsuppressive Wirkung des Inhibitors ZW4864 in den oben genannten Organoid-, ex-vivo und in-vivo Modellen untersucht. Angesichts der Bedeutung des BCL9(L) und des β -Catenin-Signalweges bei anderen Tumorentitäten sind dies potenzielle prognostische Marker und therapeutische Targets beim Harnblasenkarzinom.