

Kurzzusammenfassung Projektvorhaben Dr. med. Jan Mink

Heimatklinik: Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg

Projekt: „Antitumorkonjugate für Nectin-4 und Trop-2: eine neue Therapieoption beim Peniskarzinom?“

Betreuer und Gastlabor:

Prof. Dr. Michael Hölzel, Institut für experimentelle Onkologie, Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. med. Michael Menger, Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie der Universität
des Saarlandes Homburg

Das Peniskarzinom ist eine, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, bisher nur wenig erforschte Tumorentität, für die besonders im metastasierten Stadium nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Durch die Entwicklung neuartiger Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) konnten in den letzten Jahren bereits signifikante Behandlungserfolge in diversen Tumorentitäten erreicht werden. Für das Peniskarzinom könnte dieser neue Therapieansatz vor allem im metastasierten Stadium eine vielversprechende Option darstellen, jedoch gibt es bisher nur wenige Studien zur Expression von Trop-2 und Nectin-4 im Peniskarzinom. Darüber hinaus fehlen präklinische Modelle, die zur Untersuchung der Wirksamkeit der ADCs verwendet werden können.

Ziel dieses Projektes ist die Etablierung von robusten in vitro und in vivo Modellen für die Behandlung von Peniskarzinomen mit den ADCs Enfortumab-Vedotin und Sacituzumab-Govitecan.

Hierfür wurden in einem ersten Schritt die Nectin-4 und Trop-2 Expression an Tissue Microarrays (TMAs) von ca. 250 Peniskarzinom-Patienten unter Berücksichtigung des HPV-Status, klinisch-histopathologischer Parameter und des klinischen Verlaufs untersucht, wobei eine regelhafte Oberflächenexpression von Trop-2 im Peniskarzinom gezeigt werden konnte, während eine intermediäre oder hohe Expression von Nectin-4 bei ca. 25% der Fälle vorlag. Daher soll die Effektivität der beiden ADCs an etablierten Peniskarzinomzelllinien in der klassischen Zellkultur sowie im CAM-Hühnerembryomodelle getestet werden. Zur Validierung des Ansprechens der Zellkulturen auf die ADC-Therapie werden parallel mittels CRISPR-Cas-9-Technik Nectin-4 und Trop-2 Knockout-Zelllinien etabliert. Basierend auf diesen Ergebnissen soll im letzten Schritt ein in unserer Arbeitsgruppe bereits etabliertes Mausmodell der Peniskarzinom-Zelllinien verwendet werden, um die Therapieeffektivität mit den ADCs auch in vivo untersuchen zu können. Hierfür erfolgt die renal-subkapsuläre Implantation von Tumorzellen. Das Wachstum wird nach einer in vitro Transfektion der Tumorzellen mit Luciferase mittels Sonographie und Biolumineszenz-Detektion vor und während der intravenösen Therapie mit Enfortumab-Vedotin und Sacituzumab-Govitecan überwacht. Im Ergebnis erwarten wir neue Erkenntnisse zur Rolle von Nectin-4 und Trop-2 im Peniskarzinom und mögliche neue, dringend notwendige Therapieoptionen.