

Kurzzusammenfassung Projektvorhaben Dr. med. Marcel Schwinger

Heimatklinik: Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik
Würzburg

Projekt: „LRP8 und SLC7A11 als mögliche Zielstrukturen für die Induktion von Ferroptose zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“

Betreuer und Gastlabor:

Univ.-Prof. Dr. José Pedro Friedmann Angeli, PhD, Rudolf-Virchow-Zentrum - Center for Integrative and Translational Bioimaging, Universität Würzburg

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) konnten in den letzten 15 Jahren deutliche Fortschritte verzeichnet werden. Ursächlich hierfür war u.a. die Einführung von neuartigen Medikamenten wie Thyrosinkinase (TKI) und Immuncheckpointinhibitoren (ICPI). Dennoch stellt die Therapie des mRCC klinisch weiterhin eine Herausforderung dar. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im klinischen Stadium IV nur bei rund 15 Prozent. Gleichzeitig gehen die aktuell gängigen Therapieregime mit teilweise deutlichen Nebenwirkungen einher. Außerdem entwickeln RCC-Zellen im Therapieverlauf oft Resistenzen gegen Tumortheraeutika wie z.B. TKIs. Somit besteht eine gewisse Dringlichkeit, neue Therapieansätze zu entwickeln und zu etablieren, um das progressionsfreie Überleben, aber auch die Lebensqualität von Patient/innen mit mRCC weiter zu verbessern.

Ziel dieses Projektes ist es, die Ferroptose als mögliche therapeutische Option für das Nierenzellkarzinom (RCC) zu erforschen. Die Ferroptose ist eine eisenabhängige Form des Zelltodes, bei es der durch eine oxidative Degeneration von Lipiden zu einer Instabilität der Zellmembran und folglich zum Zelltod kommt. Diese Degeneration wird unter anderem durch den antioxidativen Mediator Glutathion-Peroxidase 4 (GPX4) verhindert. Die in der Zellmembran lokalisierten Transportproteine LRP8 und SLC7A11 sind für die GPX4-Synthese von besonderer Bedeutung. Die für die GPX4-Synthese notwendigen Stoffe Cystein und Selen werden über diese Proteine in die Zelle transportiert. Insbesondere der mit 80 Prozent häufigste Subtyp des RCC, das klarzellige Nierenzellkarzinom (cRCC), weist einen hohen intrazellulären Lipidgehalt auf. Die aktuelle Studienlage weist auf eine hohe Empfindlichkeit von cRCC-Zellen auf Ferroptose hin. In anderen Tumorentitäten konnte Ferroptose bereits durch die Blockade von LRP8 und SLC7A11 ausgelöst werden. Es wäre eine äußerst elegante Therapieoption, wenn diese Form des Zelltods zukünftig für die Bekämpfung von RCC-Zellen genutzt werden könnte.

In einem ersten Schritt des Projekts soll mittels Immunhistochemie an klinikeigenen cRCC Tissue Microarrays die Expression der genannten Strukturen an Primärtumoren sowie Metastasen vor und nach Erst- und Zweitlinientherapie quantifiziert werden, um den Einfluss der aktuellen Therapieregime auf die Expression von LRP8 und SLC7A11 zu evaluieren. In der Folge werden mittels CRISPR-Cas-9-Technik aus kommerziell erhältlichen und klinikeigenen cRCC-Zelllinien LRP8 und SLC7A11 Knockout-Zelllinien etabliert. Parallel sollen in gleicher Art und Weise Zelllinien mit hochreguliertem LRP8 und SLC7A11 kultiviert werden. Die verschiedenen Zelllinien werden anschließend mit bekannten Ferroptose-Induktoren wie

RSL3 behandelt, um zu überprüfen, ob es sich bei LRP8 und SLC7A11 um kritische Ferroptoseregulatoren bei cRCC-Zellen handelt.

In der Folge sind vergleichbare Experimente mit TKI-resistenten Zelllinien geplant, um zu untersuchen, ob sich eine TKI-Resistenz durch Ferroptose-Induktion durchbrechen lässt. Zudem sollen die Ergebnisse der durchgeführten Zellkulturversuche experimentell evaluiert werden. Hierfür soll der LRP8/SLC7A11-Verlust durch eine Proteindegradation erreicht werden. Anschließend werden die bereits durchgeführten Zellkulturexperimente in diesem Setting wiederholt und die Ergebnisse mit denen der ersten Versuchsreihe verglichen. Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts sollen damit nicht nur das Verständnis von Tumormetabolismus und Ferroptose im Allgemeinen verbessern, sondern auch die mögliche Etablierung neuartiger Therapien für das ccRCC begründen.