

Ferdinand Eisenberger-Stipendiat 2023, Fördernummer: UyD1/FE-23

Heimatklinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie, Universitätsmedizin Mannheim

Projekt: „Identifizierung und Charakterisierung von Mustern für das Ansprechen und die Resistenzentwicklung unter Immuncheckpoint-Blockade im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom mithilfe von Single Cell Multi-Omics Analysen“

Betreuer und Gastlabor: Dr. med. Melanie Janning, Abteilung für Personalisierte Medizinische Onkologie A420, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg und DKFZ Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim

Projektzusammenfassung Uysal

Das Harnblasenkarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in der westlichen Welt. Es wird erwartet, dass die Inzidenz dieser Erkrankung in den kommenden Jahren deutlich ansteigt. Insbesondere das muskelinvasive Harnblasenkarzinom (MIBC) hat eine hohe Rezidivrate und eine schlechte Gesamtprognose. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) haben zu einer Verbesserung des onkologischen Outcomes von Patient:innen mit einem MIBC geführt und werden aktuell in unterschiedlichen Therapiestadien eingesetzt. Allerdings sprechen weniger als 25% der Patient:innen mit einem MIBC auf ICI an, und selbst bei Patient:innen mit hoher PD-L1 Expression liegt das Ansprechen bei unter 50%.

Um ICI effizienter im Sinne einer personalisierten Therapie einzusetzen, braucht es neben besseren prädiktiven Biomarkern auch ein besseres Verständnis potenzieller ICI-Resistenzmechanismen. Da ICI nicht nur auf die Tumorzellen, sondern auch im sogenannten Tumormikroenvironment (TME) auf unterschiedliche Immun- und Stromazellen wirken, ist es also notwendig, die PD-1/PD-L1 Achse unter Berücksichtigung aller unterschiedlichen Zelltypen im Tumor zu untersuchen.

Ziel dieses Forschungsvorhabens ist daher die unvoreingenommene und umfängliche, multiomische Einzelzellanalyse des TME und der Tumorzellen an Tumorresektaten von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem MIBC. Konkret soll hierbei der Fokus auf Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) und die Rolle der Rezeptortyrosinkinase AXL gelegt werden. AXL ist ein bekannter Schlüsselfaktor für die Immunevasion und Therapieresistenzen von Krebszellen. AXL-Inhibitoren werden z.B. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) bereits in klinischen Studien in Kombination mit ICI getestet. Im MIBC ist bisher bekannt, dass eine erhöhte Expression von AXL mit fortgeschrittenen pathologischen Parametern und einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Wenn möglich kann im Progress nach initialer Resektion eine Re-Biopsie erfolgen, um neben potenziellen prädiktiven Markern und primären Resistenzen auch erworbene Resistenzmechanismen zu identifizieren.

Die Patient:innen werden aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie der Universitätsmedizin Mannheim rekrutiert. Für die multiomische Einzelzellanalyse wird eine Kombination aus single cell RNA-sequencing (scRNA-Seq) und CITE-(cellular indexing of transcriptomes and epitopes)-Sequenzierung angewandt. Mit dieser Kombination können unterschiedliche, insbesondere auch seltene Subgruppen und Phänotypen der verschiedenen Zelltypen (z.B. M1- und M2-Makrophagen oder

erschöpfte T-Zellpopulationen) sehr gut bestimmt werden. Die Ergebnisse werden mit den klinischen Daten (Pathologie, Ansprechen) korreliert. Im Gastlabor gibt es bereits eine vorhandene Pipeline für Einzelzelluntersuchungen und bioinformatische Analysen von NSCLC Tumorproben, die nun auch im MIBC angewandt und ggf. angepasst wird. Umfassende Einzelzellanalysen sind essenziell für ein besseres Verständnis von Tumorheterogenität und Resistenzentwicklung. Sie legen damit den Grundstein für bessere, prädiktive Biomarker und die Identifikation neuer Therapiestrategien im Rezidiv und ebnen den Weg zu einem personalisierten Therapieansatz.