AUFDECKUNG NEUER KONTROLLMECHANISMEN IN NATÜRLICHEN KILLER-ZELLEN ZUR ABWENDUNG VON BRUSTKREBS-METASTASEN

Projektträger:
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Wissenschaftliche Leitung:
Agnieszka Witalisz-Siepracka

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Universitätsklinikum Krems
Veterinärmedizinische Universität

Handlungsfeld(er)
Gesundheit und Ernährung

Wissenschaftsdisziplin(en)
3059 - Sonstige Humanmedizin, Gesundheitswissenschaften (80 %)
3020 - Klinische Medizin (20 %)

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: GLF21-1-010

Projektbeginn: 01. Dezember 2022

Projektende: 31. Mai 2027

Laufzeit: 54 Monate / laufend

Fördersumme: € 299.981,00

Kurzzusammenfassung:
Brustkrebs ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau und eine Herausforderung für das Gesundheitswesen. 15-20% aller Mammakarzinome sind dreifachnegativ (triple-negative breast cancer; TNBC) - eine sehr aggressive Brustkrebsform, die nicht auf Hormon- und Antikörpertherapie anspricht. Aufgrund fehlender effektiver Behandlungsmöglichkeiten weist die Erkrankung hohe Rezidiv- und Mortalitätsraten auf. Vorsorgeuntersuchungen wie die Mammographie ermöglichen eine Früherkennung von Brustkrebs und führen zu einer höheren Überlebenschance. TNBC metastasiert jedoch schneller und häufiger als andere Brustkrebsarten, und eine frühe Behandlung von bereits gestreutem dreifach-negativem Brustkrebs ist essentiell um die Überlebenschancen der Patient*innen zu erhöhen. Daher ist es äußerst wichtig neue Therapieansätze zu finden und Methoden zur Früherkennung von Metastasen zu entwickeln. Natürliche Killer (NK)-Zellen sind zytotoxische Lymphozyten, die eine bedeutende Rolle in der Eindämmung von Brustkrebsmetastasen innehaben. Fortschreitender Brustkrebs geht jedoch häufig mit erschöpften NK-Zellen einher, dessen zytotoxisches Potential unterdrückt ist. “Immune Checkpoints“ sind Kontrollschalter, welche die Funktion zytotoxischer Immunzellen abschwächen, und stellen therapeutische Angriffspunkte dar, um die anti-Tumor-Immunität wiederzubeleben. Checkpoint-Inhibitor-Therapien wie anti-PD-(L)1 Antikörper waren ein Durchbruch in der Krebstherapie, jedoch bislang erfolglos in der Behandlung von TNBC. Es ist daher von Bedeutung zusätzliche “Immune Checkpoints“ zu identifizieren und NK-Zell-basierte Therapien für TNBC zu entwickeln. Wir nehmen an, dass Checkpoint-Inhibitoren, die darauf abzielen die NK-Zellfunktion wiederherzustellen, die Metastasierung von TNBC verhindern können. Um diese Checkpoints zu identifizieren, planen wir ein Hochdurchsatz-Screening von peripheren NK-Zellen während des Krankheitsverlaufs. Dafür verwenden wir ein etabliertes Mausmodell, in welchem wir invasive Brustkrebszellen orthotop transplantieren, den Primärtumor operativ entfernen und mit bildgebenden Verfahren die Metastasierung in vivo beobachten. Mithilfe dieses Modells können wir Veränderungen im Transkriptom der peripheren NK-Zellen mittels Einzelzell-RNASequenzierung zu unterschiedlichen Zeitpunkten erkennen und mittels Massenspektrometrie zusätzlich auf Proteinebene evaluieren. Dieser Ansatz ermöglicht Veränderungen in der Genexpression als auch der Oberflächenmoleküle von erschöpften/nicht funktionellen NK-Zell-Subpopulationen zu identifizieren. Diese Veränderungen stellen potentielle neue therapeutische Angriffspunkte (Checkpoints) dar. Wir planen die erworbenen Erkenntnisse mit Patientenmaterial zu validieren; periphere NK-Zellen von

TNBC-Patient*innen werden auf ihre Funktionalität und Expression der identifizierten Checkpoints überprüft und eine funktionelle Validierung wird mittels Xenograft-Modellen vorgenommen. Dieses Projekt zielt auf die Identifizierung eines NK-Zell-Checkpoint-Repertoires spezifisch für metastasierenden dreifach-negativen Brustkrebs ab und soll der Grundstein für die Realisierung von peripheren NK-Zell-Screenings in TNBC-Patient*innen sein. Derartige Screenings könnten personalisierte Behandlungsmöglichkeiten für Brustkrebspatient*innen aufzeigen und Metastasierung und Rezidive verhindern. Dieses interdisziplinäre Projekt fördert Kooperationen zwischen Grundlagenforscher*innen und Kliniker*innen in Krems und erhöht die Sichtbarkeit sowie Kompetenzen der beteiligten Einrichtungen.

Schlüsselbegriffe:
NK cells, Breast Cancer, Checkpoint inhibitors