

FORSCHUNGSPROJEKT 2026ff

Entwicklung neuer Therapien für Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)Forscher:

Douglas Hanahan, Professor und Direktor
Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung (ISREC) École polytechnique
fédérale de Lausanne (EPFL) Lausanne, Schweiz

Hintergrund:

Gebärmutterhalskrebs induziert durch humane Papillomviren (HPV) ist ein ernsthaftes globales Gesundheitsproblem und tötet ~266,000 Frauen pro Jahr, wobei die Mehrzahl der Todesfälle durch Gebärmutterhalskrebs in weniger entwickelten Regionen auftritt (1). Wegen unzureichender Deckung durch die prophylaktische HPV Impfung, insbesondere in weniger entwickelten Regionen, wird Gebärmutterhalskrebs auch in den nächsten Jahrzehnten ein grosses Problem darstellen. Weltweit sind Millionen von Frauen mit HPV infiziert und laufen damit Gefahr, im Laufe ihres Lebens an tödlichem Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Die derzeitigen Therapien für Gebärmutterhalskrebs sind strapaziös und in den meisten Fällen unzureichend. Bei anderen Krebsarten werden therapeutische Durchbrüche erzielt, indem das eigene Immunsystem des Patienten genutzt wird, um Tumore aufzuspüren und zu zerstören, wobei in einigen Fällen erstaunlich lange Remissionen erreicht werden und möglicherweise sogar eine zuvor unvorstellbare "Heilung" erzielt werden kann. Leider sind solche "Immuntherapien" bei Gebärmutterhalskrebs-Patientinnen im Allgemeinen erfolglos. Der Grund dafür ist, dass Zervixkarzinome festungsähnliche Strukturen sind, die sich vor der Invasion und Tötung durch Immunzellen schützen. Ziel dieses Projekts ist es, die Immunabwehrmechanismen dieser Tumoren mittels leistungsfähigen Krankheitsmodellen zu identifizieren und Medikamente und Behandlungsstrategien zu finden, um diese Mechanismen zu umgehen, damit die Immunzellen in der Lage sind, die Zervixkarzinome zu infiltrieren und zu zerstören. Angesichts der rasanten Entwicklung von immunmodulatorischen Arzneimitteln durch die Pharmaindustrie besteht Anlass zu Optimismus, dass die in diesem Projekt identifizierten, barrierebrechenden kombinatorischen Strategien, die eine erfolgreiche Immuntherapie ermöglichen, zweckdienlich auf klinische Studien mit betroffenen Frauen übertragen werden können.

Projektplan:

Das Hanahan-Labor hat ein genetisch verändertes Mausmodell für HPV-induzierten Gebärmutterhalskrebs entwickelt und gezeigt, dass die Tumore, welche sich im Gebärmutterhals weiblicher Mäuse bilden, ähnliche Immunbarrieren aufweisen wie jene, die beim Gebärmutterhalskrebs im Menschen eine Rolle spielen. Dieses leistungsfähige Modell erlaubt es, die Mechanismen der Immunbarrieren zu untersuchen und therapeutisch mit innovativen Medikamenten in einer experimentellen Tiefe zu behandeln, die bei Patienten nicht möglich ist. Wichtig ist, dass es nicht nur einen einzigen Barrieremechanismus gibt, sondern dass wir fünf bis sechs verschiedene Immunbarrieren identifiziert haben. Unsere Folgerung ist, dass kombinatorische, barrierebrechende Therapiestrategien notwendig sein werden, um die Tumorfestung zu zerstören, die den erfolgreichen Angriff des Immunsystems blockiert. Dieses experimentelle System erlaubt es, komplexe Kombinationen zu testen, von denen die effektivsten Therapien in die Klinik übertragen werden können.

Bedeutung:

Die pharmazeutische Industrie hat ein bemerkenswertes Arsenal an Medikamenten entwickelt, die verschiedene Zellfunktionen modulieren, einschliesslich solche, die das Hanahan Labor als Immunbarrieren bei Gebärmutterhals impliziert hat. Durch die Erprobung von rationalen Kombinationen von barrierebrechenden Medikamenten zusammen mit revolutionären (aber als Monotherapie wirkungslosen) Immun-Checkpoint-Inhibitoren und anderen immunaktivierenden Medikamenten sollen Strategien identifiziert werden, die eine erfolgreiche immunvermittelte Zerstörung von Gebärmutterhalstumoren ermöglichen. Dieses Wissen wird an klinische Forscher und die pharmazeutische Industrie weitergegeben, mit dem Ziel, klinische Studien bei Gebärmutterhalskrebs-Patientinnen anzuregen, was letztendlich zu deutlich verbesserten Therapien für betroffene Frauen führen dürfte.

Budget: CHF 200.000 pro Jahr

Laufzeit: 3 Jahre

Budget Begründung:

Die Mittel decken 33 % des Gehalts eines Fachlaboranten, der die experimentellen Bemühungen von Dr. Stephan Wullschleger, dem leitenden Wissenschaftler im Hanahan-Labor für dieses Projekt, unterstützt, für den ebenfalls eine Gehaltsunterstützung von 33 % beantragt wird. Zudem decken die Mittel 50% des Gehalts eines Doktoranden, der an diesem Projekt mitarbeitet. Der Fachlaborant wird Gruppen von Mäusen mit Gebärmutterhalskrebs in unserer "Mausklinik" herstellen, sie in präklinische therapeutische Studien einteilen, die darauf abzielen, verschiedene Kombinationen von immunbarrierebrechenden Medikamenten zu testen, und wird an der Analyse ihrer therapeutischen Auswirkungen auf die weiblichen Mäuse und ihre zervikalen Tumoren involviert sein. Weitere Mittel werden für den Kauf der zu evaluierenden Therapeutika und anderer notwendiger experimenteller Reagenzien, für die Übernahme der Gebühren für die Mauslinik und die Histopathologie sowie für die Finanzierung anspruchsvoller Analyseverfahren durch hochmoderne Serviceeinrichtungen verwendet.

Projektziele:

- 1) In unserem Modellsystem die Mechanismen aufzuklären, durch die HPV-exprimierende Gebärmutterhalskrebserkrankungen im ganzen Körper die Entstehung und Aktivität von tumortötenden zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) unterdrücken, und die besten Medikamente und therapeutischen Strategien zur Überwindung dieser "systemischen Immunsuppression" zu identifizieren, welche das körpereigene Immunsystem reaktiviert, genügend tumortötende T-Lymphozyten zu produzieren;
- 2) Charakterisierung der festungsähnlichen Barrieren, die von Zervixtumoren errichtet wurden, um solche tumortötenden T-Lymphozyten lokal in der "Tumormikroumgebung" auszuschliessen und zu inaktivieren, und Identifizierung von Medikamenten und Therapieansätzen, die diese Barrieren durchbrechen, wodurch CTLs in die Tumore eindringen und Gebärmutterhalskrebszellen töten können;
- 3) Ermittlung der besten kombinatorischen Strategien, die a) die systemische Immunsuppression überwinden, und b) lokale Barrieren durchbrechen, wodurch eine langfristige Verkleinerung/Tilgung des Tumors und ein Überlebensvorteil erzielt werden kann;
- 4) Beginn einer Zusammenarbeit mit Ärzten, um die Grundlage für klinische Studien mit den besten Kombinationstherapien für Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs zu schaffen.