

Stiftungsprojekt 2025 ff Kinderkrebs

S W I S S  B R I D G E

Projekttitle: Die Identifikation neuer therapeutischer Targets für Hirntumoren im Kindesalter mit CRISPR in vivo-Screening in orthotopischen Mausmodellen

Forscher: Dr. David T. W. Jones – Geburtsdatum: 22. April 1983
Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ) & German Cancer Research Center (DKFZ) - Group Leader "Pediatric Glioma Research Group"

Projektbeschreibung:

Das (pHGG) ist eine aggressive Tumorentität mit ungünstiger Prognose, für deren Behandlung neue Möglichkeiten dringend benötigt werden. Ziel des vorgeschlagenen Projekts ist es, diese durch eine unvoreingenommene Suche nach Tumorschwachstellen zu identifizieren, gefolgt von einer In-vivo-Validierung und anschließenden präklinischen Studien. Hierzu werden mehrere Mausmodelle für pHGGs hinsichtlich ihrer Eignung für CRISPR-Screening-Ansätze unter Verwendung einer Nicht-Ziel-Barcode-Bibliothek charakterisiert. Geeignete Modelle werden dann mit modellspezifischen, individuell angepassten gRNA-Bibliotheken gescreent, um gRNA-Targets zu identifizieren, die beim Knockout zu einer Tumorregression führen. Die Verwendung von komplementären immunkompetenten Allotransplantat- und humanen Xenotransplantat-Modellen soll eine beispiellose Menge an in vivo CRISPR-Screening-Daten über ein Spektrum molekular definierter Subtypen dieser Tumorentität liefern.

Eine detaillierte bioinformatische Analyse soll vielfältige Einsichten in die Tumorbilogie und modellspezifische Merkmale aufdecken. Identifizierte Gene, die potenzielle neue Therapieziele darstellen, sollen einer separaten Validierung unterzogen werden, wobei die Expression der jeweiligen Einzelgen-gRNA während des Tumorwachstums in vivo induziert werden soll. Resttumoren werden mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung analysiert, um die Tumoranpassung nach gRNA-Expression (d.h. mögliche Resistenzmechanismen) zu untersuchen und Kombinationstherapien sinnvoll zu planen. Schließlich sollen diese Kombinationstherapien in einem präklinischen Umfeld beurteilt werden. Eine enge, gut etablierte Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Heidelberg und pädiatrischen klinischen Studiennetzwerken in der frühen Phase der Studie bietet einen klaren Weg, um vielversprechende Erkenntnisse direkt in die klinische Anwendung zu überführen.

Finanzierung: 125'000 CHF / Jahr → 250'000 CHF gesamt