

Stiftungsprojekt über 3 Jahre Kinderkrebs

S W I S S  B R I D G E

Projekttitel: Targeting des Kinoms bei onkofusionsgesteuerten pädiatrischen Gliomen

Forscher: Ana S., Dr. Guerreiro Stücklin
Department of Oncology and Children's Research Center,
University Children's Hospital Zurich

Projektbeschreibung:

Hintergrund: Hirntumoren sind für die Mehrheit der Morbidität und Mortalität bei Kinderkrebspatienten verantwortlich. Bei der Untersuchung angeborener Hirntumoren haben wir kürzlich eine bestimmte Gruppe pädiatrischer Gliome beschrieben, die wichtige Targetable-Rearrangements in einem Cluster hoch homologer Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) enthalten. Die Rolle dieser ALK/ROS1/NTRK/MET-Onkofusionen bei der Gliomagenese ist noch weitgehend unbekannt, jedoch hat ihr Nachweis unmittelbare klinische Auswirkungen. Obwohl man mit Spannung ermutigende Reaktionen auf zielgerichtete Wirkstoffe erwartet, wächst die Sorge um die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen unter selektivem therapeutischem Druck. Es sollen weitere Fortschritte in der Patientenbehandlung sich auf Studien stützen, die die Mechanismen der Tumorbildung und des Ansprechens bzw. der Resistenz von RTK-regulierten Gliomen gegenüber gezielten Therapien entschlüsseln.

Gesamtziel und spezifisches Ziel: Das Gesamtziel dieses Projekts ist es, detaillierte molekulare Erkenntnisse über eine Gruppe von pädiatrischen Hirntumoren zu gewinnen, um die nächste Generation klinischer Studien zu unterstützen. Unser Ziel ist es: (1) die Mechanismen zu untersuchen, die der glialen Transformation durch RTK-Onkofusionen zugrunde liegen; (2) die kinomweiten Auswirkungen zielgerichteter Therapien zu verstehen; und (3) Kombinationsbehandlungen zu nutzen, um die Antitumoraktivität zu verbessern und Arzneimittelresistenz bei RTK-regulierten Gliomen zu verhindern. Ansatz und voraussichtliche Ergebnisse. Auf der ersten Ebene der funktionellen Onkofusionscharakterisierung entwickeln wir und setzen wir Modelle ein, die die menschliche Krankheit nachahmen, um zelluläre Funktionen zu charakterisieren, die durch Fusionsproteine reguliert werden. Auf einer zweiten Ebene der Aufklärung der Signalwege nutzen wir technologische Fortschritte (Kinase-Mikroarrays), um das Kinom zu profilieren und die Aktivität des Downstream-Signalwegs aufzuzeigen, sowohl zu Beginn als auch nach der Behandlung mit aktuellen RTK-Inhibitoren. Darüber hinaus streben wir die klinische Übertragung an und bestimmen die Expression von Pfadkomponenten, die mit Medikamentenresistenz in Tumorproben von Patienten zusammenhängen (nanoString 3D). Schließlich auf einer dritten Ebene der Therapieoptimierung bei der diese Ergebnisse kombiniert werden, entwerfen und validieren wir neue Kombinationsstrategien mit verbesserter Anti-Tumor-Aktivität und Verhinderung von Arzneimittelresistenzen.

Bedeutung: Dieses Projekt beleuchtet die molekularen Grundlagen der RTK-Onkofusions-getriebenen pädiatrischen Gliome und evaluiert Strategien zur prophylaktischen Verhinderung von Resistenzen im Rahmen von gezielten Behandlungen. Ein erfolgreicher Abschluss liefert die präklinischen Grundlagen für zukünftige klinische Studien, die darauf abzielen, die Überlebensrate zu verbessern und die Lebensqualität der Überlebenden zu erhöhen.

Finanzierung: 100'000 CHF / Jahr → 300'000 CHF gesamt