

**LAUF FÜR DIE
KREBSFORSCHUNG!**

**SAMSTAG, 8. OKTOBER 2022
10-14 UHR**

#krebsforschungslauf #wirlaufenweiter
Krebsforschungslauf @meduniwien
www.krebsforschungslauf.at

Auf der Suche nach zielgerichteten Therapien beim Glioblastom

Daniela Lötsch-Gojo

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

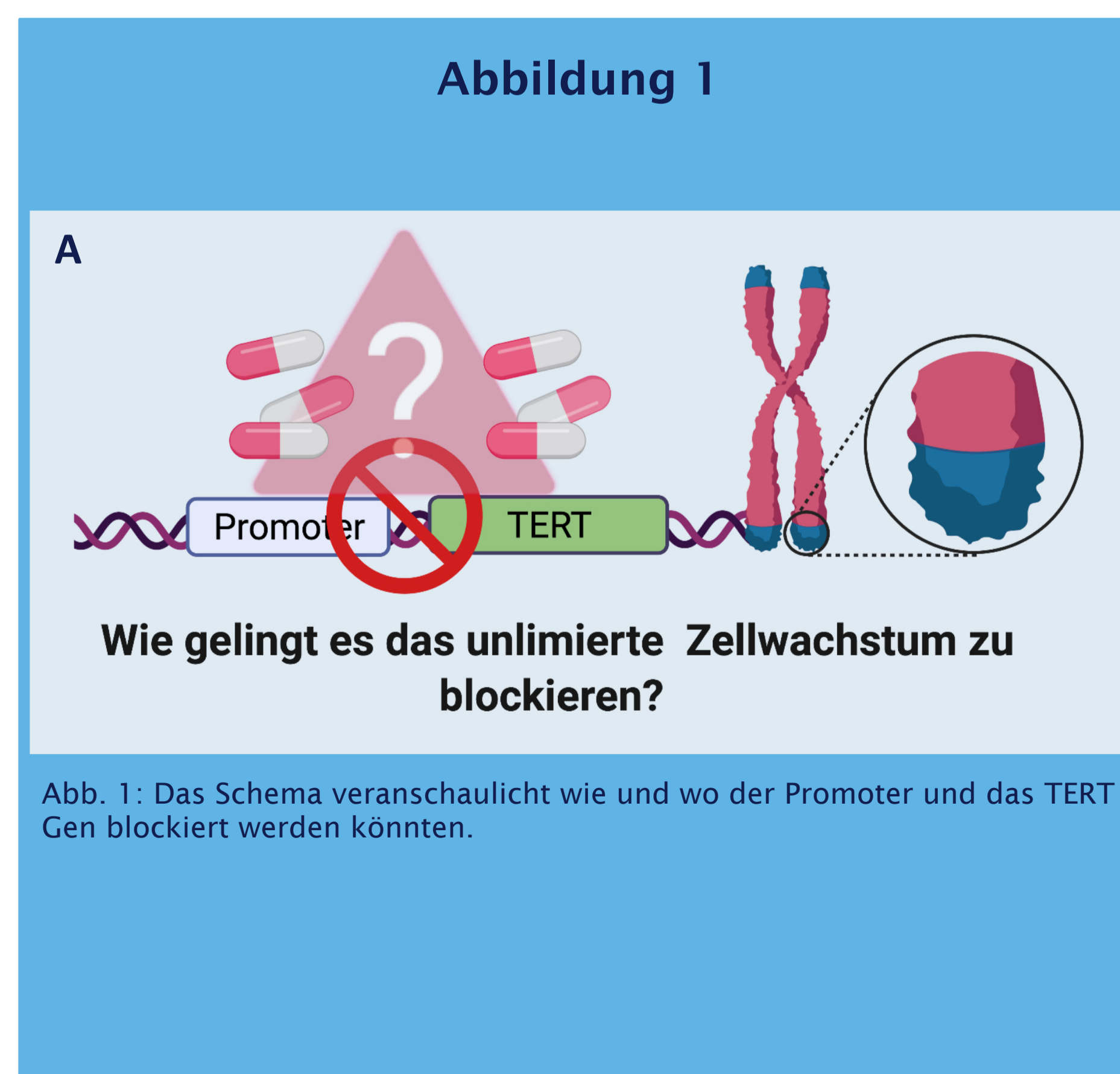
Einleitung

Glioblastome sind sehr aggressive Hirntumore, die durch ein schnelles, infiltratives Wachstum charakterisiert sind. Die Behandlungsmöglichkeiten nach chirurgischer Entfernung begrenzen sich bisher auf Strahlen- und Chemotherapie. Leider haben diese Interventionen nur geringen Erfolg, und das mittlere Überleben betroffener Patient*innen liegt bei 20 Monaten. Bis dato waren präzisionsmedizinische Behandlungsansätze nur mäßig wirksam, daher ist es dringend nötig **neue Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien** zu finden.

Die häufigste genetische Veränderung im Glioblastom stellt eine **Mutation** in der Promoterregion des **Telomerase Gens (TERT)** dar, die in 85 Prozent der Proben nachgewiesen werden kann. Durch diese Mutation binden spezielle Proteine (**Transkriptionsfaktoren der ETS-Familie**) an das Gen, aktivieren es und bewirken, dass das Enzym Telomerase vermehrt produziert wird. Telomerase macht Tumorzellen unsterblich und begünstigt somit das unkontrollierte, rasche Zellwachstum.

Telomerase und MAPK Signalweg

Während der Entstehung des Glioblastoms kommt es am Beginn zu einer Veränderung im Chromosom 7, einer Region im Erbmateriale auf dem der **EGF-Rezeptor (EGFR)** sitzt. Folglich ist der EGFR übermäßig aktiviert, was wiederum zu einer verstärkten Stimulation des MAP-Kinase (**MAPK**)-**Signalwegs** in den Tumorzellen führt. Da die ETS-Familie auch eine Rolle bei der MAPK Kaskade spielt, gehen wir der Frage nach, ob TERT über diesen Signalweg gestoppt werden kann (Abb. 1A).

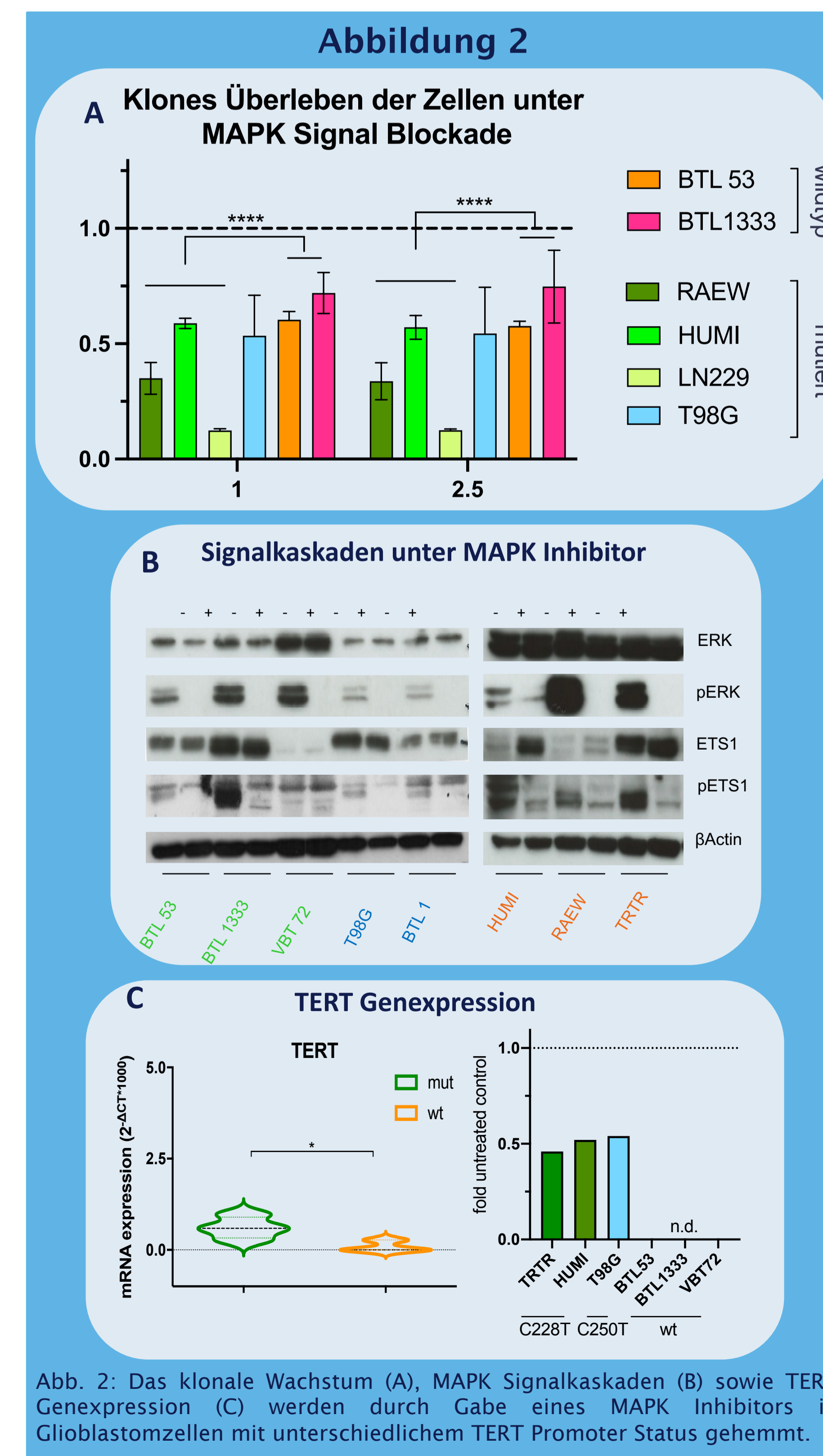


Erste Ergebnisse

Mithilfe von verschiedenen Glioblastomzellmodellen konnten wir im Labor erste Analysen durchführen. Die Behandlung mit einem **MAPK Inhibitor (Trametinib)** war in Glioblastomzellen, die eine TERT Promoter Mutation aufweisen (grün und blau markiert), erfolgreicher als in vergleichbaren Zellen mit dem Wildtyppromoter (orange/rot markiert, Abb. 2A).

Dieses Medikament blockiert nicht nur den MAPK Signalweg, sondern auch gleichzeitig einen ETS Faktor, wie wir auf Proteinebene nachweisen konnten (Abb. 2B).

Die Expression des TERT Gens ist in Zellen mit mutiertem TERT Promoter signifikant höher als in Wildtyp-Zellen, wo das Gen meist gar nicht detektierbar ist (Abb. 2C). Die Gabe des MAPK Inhibitors führte in den TERT Promoter mutierten Glioblastomzellen zu einer deutlichen **Reduktion der TERT Expression** (Abb. 2C), sowie auch zu einer Hemmung der Telomerase Aktivität.



The project is funded by the proceeds of the Krebsforschungslauf and donations to the Initiative Krebsforschung.
www.krebsforschungslauf.at

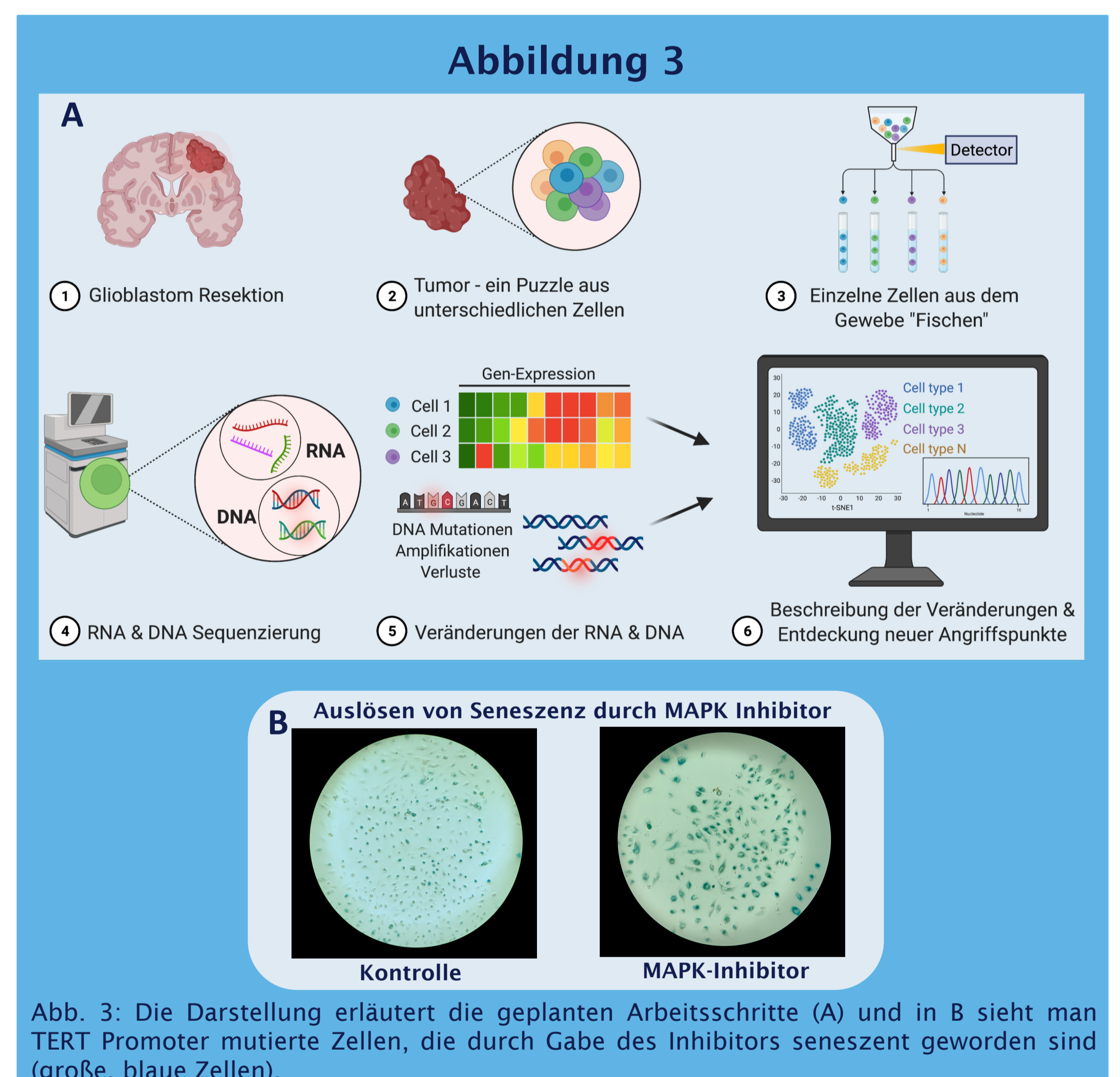


CCC Research Grants

Hypothese und Projektablauf

Basierend auf unseren Ergebnissen, nehmen wir an, dass die vermehrte Ausbildung von EGFR und somit verstärkte **Aktivierung der MAPK-Kaskade verantwortlich dafür ist, dass es zu einer Aktivierung der Telomerase über Mutationen im TERT Promotor kommt.** Diese Erkenntnisse möchten wir für die Entwicklung zielgerichteter Therapien nutzen.

Um die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der DNA und RNA in Glioblastomen zu verstehen, werden wir zuerst das entnommene Gewebe in Einzelzellen verdauen und „sorten“. Danach erfolgt parallel eine Sequenzierung der DNA und RNA. Die Ergebnisse davon lassen Rückschlüsse auf die Veränderungen in den einzelnen Zellen des Tumors schließen und bringen Erkenntnisse für neue Angriffspunkte (Abb. 3A)



Dieses Projekt soll neue Erkenntnisse bringen, wie erstens, die Veränderungen während der Entstehung eines Glioblastoms hierarchisch ablaufen, und zweitens, ob diese Veränderungen für **neue zielgerichtete Therapien** genutzt werden können.

Der Fokus liegt dabei auf der Blockade der TERT/Telomerase, da dieser Mechanismus in Glioblastomen sehr häufig verändert ist. Ziel wäre es durch Medikamente das Wachstum/die Teilung der Zellen dahingehend zu stoppen, dass sie in einen sogenannten Zustand der **Seneszenz** überführt werden (Abb 3B).