

Ji-Young Kim
Dr. med.

Mechanisms of drug resistance and metastasis in the tumor microenvironment

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Schmidt

Therapieresistenz und Metastasierung stellen die Hauptschwierigkeiten zur kurativen Krebstherapie dar. Die Entdeckung von generellen und medikamenten-spezifischen Mechanismen von Therapieresistenz sowie metastasenfördernden Faktoren könnte wichtige Informationen für das biologische Verständnis über Tumorerkrankungen und dem klinischen Alltag liefern. Im Zuge der jüngsten Erfolge der "checkpoint-inhibition" Immuntherapeutika könnte die Erläuterung der Interaktionen und Signalleitungswegen von Tumor- und Immun-/Stromalzellen den kritischen Stellenwert der Tumormikroumgebung festigen.

Das Hauptprojekt dieser Forschungsarbeit wurde ursprünglich zur Identifizierung spezifischer Resistenzmechanismen von Tumorzellen gegen LXR-Agonistherapie in den Weg gebracht. Vorläufige Daten wiesen ein Kandidatengen hervor, das für ein unkonventionelles Mitglied der kleinen Hitzeschockproteine („small heat shock proteins“) kodiert. Interessanterweise zeigte der Resistenzmechanismus des Genprodukts, das bis dato in der Literatur nicht mit der Tumorbiologie in Verbindung gebracht wurde, eine Abhängigkeit auf ein funktionelles Immunsystem des Wirts auf.

Darauf aufbauend zeigen die Experimente in dieser Arbeit, dass (I) Minderung des Kandidatengenprodukts mittels shRNA-Interferenz („knockdown“) die Tumorgröße sowohl in Mäusen ohne LXR-Agonistherapie als auch in verschiedenen Maustumorzelllinien unterschiedlicher Tumortypen unterdrückt. (II) Daten vorheriger Studien und bioinformatischer Analysen ergaben, dass das immun-evasive Mechanismus des Kandidatengens durch die Signalwege, die mit fokalen Kontakten assoziiert sind, vermittelt würden. Knockdown des Kandidatengens führte jedoch nicht zu veränderter Aktivierung des „focal adhesion kinase“ (FAK). (III) In Immunzellsubgruppenanalysen mittels Durchflusszytometrie zeigen knockdown-Tumore eine erhöhte Fraktion an natürlichen Killerzellen, regulatorische T-Zellen, nicht-regulatorische CD4⁺ T-Zellen, sowie reduzierte Fraktionen von granulozytischen myeloidstämmigen inhibitorischen Zellen (gMDSCs). (IV) Schließlich wurden mittels Immunopräzipitation-Massenspektrometrie- (IP-MS) und Pathway-analysen zahlreiche, potentielle Bindungspartner mit dem Kandidatengen identifiziert.

Ein zweites Projekt beschäftigte sich mit der Aktivierung des TLR3-Slit2-Achse in Endothelzellen hochmetastatischer Zellen. In einem genetischen Mammakarzinommodell in Mäusen führte das endothel-spezifische Ausschalten des sekretierten Proteins Slit2 zu einer drastischen Reduktion der Lungenmetastasen.

Zusammen untersuchen die beiden Projekte in dieser Forschungsarbeit die Rolle von zwei Proteinen in Immunevasion und Metastasierung. Die Experimente liefern kritische, mechanistische Hinweise mit klinischen Implikationen.