

Verena Faehling
Dr. med.

Characterization of Anti-proliferative Effects of YM155 in Colorectal Cancer Subtypes

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Michael Boutros

Eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms ist die große Heterogenität der Tumoren und das entsprechend unterschiedliche Ansprechen auf antineoplastische Medikamente. Um dieses Problem zu adressieren, müssen neue wirksame Substanzen identifiziert sowie molekulare Marker für das Ansprechen auf innovative und etablierte Medikamente bestimmt werden. Mit neuen experimentellen Konzepten wie Multi-Omics wird die molekulare Charakterisierung kolorektaler Tumoren immer detaillierter, was die Möglichkeit eröffnet, CRC über die Identifikation spezifischer genomischer Veränderungen hinaus in Subtypen zu unterteilen. Ein neues Konzept, das zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die Einteilung von kolorektalen Karzinomen in transkriptombasierte Subtypen wie die Consensus Molecular Subtypes (CMS). Da es sich hierbei um eine verhältnismäßig neue Klassifikation handelt, fließen CMS noch nicht routinemäßig in klinische Entscheidungen ein; es häufen sich jedoch Hinweise auf subtypenspezifische Arzneimittelwirkungen. Indes generieren Hochdurchsatz-Medikamentenscreens große Mengen an Informationen, deren volles Potenzial noch nicht ausgeschöpft ist. Ausgehend von der Notwendigkeit, subtypspezifische Medikamente zu identifizieren, ermittelten Zhan et al. durch Analyse bereits publizierter Daten mehrere Substanzen mit CMS1-selektiver Wirkung, wobei der BIRC5-Suppressor YM155 den deutlichsten Effekt zeigte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Validierung der CMS1-spezifische Wirkung von YM155 sowie anschließende Untersuchung der molekularen Mechanismen, die dieser Selektivität zugrunde liegen. Die zu diesem Zweck durchgeführten Experimente bestätigten eine erhöhte Empfindlichkeit der CMS1-Zelllinien gegenüber durch YM155 induzierter Apoptose, die bei den üblicherweise verwendeten Chemotherapeutika oder bei anderen Apoptose-induzierenden Medikamenten nicht beobachtet wurde. Weitere prädiktive Marker für Sensitivität gegenüber YM155, die durch die Analyse bereits veröffentlichter Daten identifiziert wurden, waren Mismatch-Reparatur-Defizite und BRAF-Mutationen. Interessanterweise war die proliferationshemmende Wirkung von YM155 in CMS1-Zelllinien nicht von der basalen Expression oder einer Herabregulierung von BIRC5 auf Transkript- oder Proteinebene abhängig. Stattdessen fand sich ein Zusammenhang mit der Induktion von Genen, die eine Rolle bei durch Stress des Endoplasmatischen Retikulums vermittelter Apoptose spielen; insbesondere mit Hochregulierung der Markergene DDIT3 und TRIB3. Darüber hinaus wurde mithilfe eines genomweiten chemogenetischen CRISPR-Screens in der CMS1-Zelllinie HCT116 eine Reihe von Genen identifiziert, die am endosomalen Netzwerk und speziell am intrazellulären Transport des Low-Density-Lipoprotein-Rezeptors beteiligt sind und Resistenz gegen YM155 vermitteln. Experimentell konnte bestätigt werden, dass der Knockout der entsprechenden Gene (WASHC4, CCDC22 und SNX17) die Induktion von Stress des Endoplasmatischen Retikulums und Apoptose durch YM155 in der CMS1-Zelllinie HCT116, nicht aber in der CMS2-Zelllinie HT55 verhindert, was auf eine subtyp- oder zelllinienspezifische Wirkung der identifizierten Gene hinweist.

Die Ergebnisse unterstreichen einerseits das Potenzial der Multi-Omics-Integration zur Identifizierung neuer subtypenspezifischer Medikamente und ihrer jeweiligen

Wirkmechanismen. Andererseits unterstützen die Daten die Neubewertung von YM155 in klinischen Studien im Hinblick auf seine selektive Wirkung auf CMS1-kolorektale Karzinome. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente werden somit hoffentlich zu Fortschritten in der personalisierten Medizin beitragen und die Behandlungsstrategien und letztlich die Prognose von kolorektalen Karzinomen verbessern.