

Zusammenfassung (allgemeinverständlich)

Rhabdoidtumoren (RT) sind aggressiv wachsende Neoplasien, die gehäuft mit einem Altersgipfel bis zum 5. Lebensjahr auftreten. RT treten in der Niere (RTK = Rhabdoid Tumors of the Kidney), im zentralen Nervensystem (AT/RT=Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors) und im Weichteilgewebe auf (MRT=Malignant Rhabdoid Tumors). Patienten, die an RT erkranken, werden mit intensiven multimodalen Therapieregimen, inklusive Chemotherapie, Bestrahlung und Tumoresektion behandelt. Trotzdem erleiden ca. 50% der Patienten mit RT im ersten Jahr nach Beendigung der intensiven Therapie ein Rezidiv. Zwar können einzelne Patienten mit RT-Rückfällen durch lokal wirksame Therapien wieder in Remission gebracht werden, insgesamt ist die Prognose für Patienten mit RT-Rezidiven aber nahezu infaust. Eine weitere Intensivierung der Therapie (z. B. durch Hochdosistherapie) verbessert die Prognose dieser Patienten nicht, sondern erhöht lediglich die Rate an schweren Nebenwirkungen. Weltweit konnten bisher keine erfolgreichen Therapieansätze zur Behandlung von Patienten mit Rückfällen von RT etabliert werden. Das Verständnis der Mechanismen der Entstehung von RT- Primärtumoren und -Rezidive ist eine entscheidende Voraussetzung zur Entwicklung gezielter und effektiver Therapieverfahren. Durch die Hemmung epigenetischer Strukturen können Mechanismen, die in die Tumorentstehung involviert sind teilweise rückgängig gemacht werden. Die Hemmung der Histone methyltransferase EZH2 durch Medikamente resultiert in Mausmodellen primärer RT zum verlangsamten Wachstum dieser Tumoren. Zur Zeit wird die Effektivität von EZH2-Inhibitoren in klinischen Studien getestet. Wir konnten in präklinischen Modellen zeigen, dass RT-Zellen Resistenzen gegenüber EZH2-Inhibitoren während der Therapie bilden.

In diesem Projekt werden Mechanismen der Resistenzentwicklung von Rhabdoidtumoren gegenüber EZH2-Inhibitoren untersucht. Diese Kenntnisse münden in der Evaluation von Kombinationstherapien mit dem Ziel entsprechende Resistenzen zu überwinden. Damit verfolgt dieses Projekt mittelfristig das Ziel ein Therapiekonzept für Patienten mit rezidivierten Rhabdoidtumoren zu entwickeln.