

## **Abschlussbericht zum Projekt „Evaluation von Resistenzmechanismen von EZH2 Inhibitoren in Rhabdoidtumoren“**

Rhabdoidtumoren sind aggressiv wachsende Neoplasien, die gehäuft mit einem Altersgipfel bis zum 5. Lebensjahr auftreten. Rhabdoidtumoren treten in der Niere, im zentralen Nervensystem (Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors) und im Weichteilgewebe auf. Patienten, die an Rhabdoidtumoren erkranken, werden mit intensiven multimodalen Therapieregimen, inklusive Chemotherapie, Bestrahlung und Tumorresektion behandelt. Trotzdem erleiden ca. 50% der Patienten mit RT im ersten Jahr nach Beendigung der intensiven Therapie ein Rezidiv. Zwar können einzelne Patienten mit Rückfällen von Rhabdoidtumoren durch lokal wirksame Therapien wieder in Remission gebracht werden, insgesamt ist die Prognose für Patienten mit Rhabdoidtumor-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 Rhabdoidtumoren etabliert werden. Das Verständnis der Mechanismen der Entstehung von Primärtumoren und von Rezidiven, ist eine entscheidende Voraussetzung zur Entwicklung gezielter und effektiver Therapieverfahren. Eine vielversprechende innovative, zielgerichtete Therapie ist die Hemmung eines epigenetischen Modulators, welcher EZH2 genannt wird. Epigenetische Modulatoren beeinflussen weitreichende Programme einer Zelle. Die Deregulation definierter epigenetischer Modulatoren spielt für die Entstehung von Rhabdoidtumoren eine entscheidende Rolle. Die Hemmung von EZH2 durch Medikamente resultiert in Mausmodellen primärer Rhabdoidtumoren zum verlangsamten Wachstum dieser Tumoren. In klinischen Studien zeigen EZH2-Inhibitoren bei Patient\_innen mit Rhabdoidtumoren sehr unterschiedliche Verläufe: während die Rhabdoidtumoren bei einigen Patient\_innen ein zeitweises Ansprechen zeigten, waren Tumoren bei anderen Patient\_innen unter dieser Therapie progressiv. Damit bilden Rhabdoidtumoren offenbar primäre oder sekundäre Resistenzen gegenüber EZH2-Inhibitoren. In diesem Projekt haben wir Mechanismen der EZH2-Resistenzentstehung aufgedeckt. Dabei haben wir zunächst Modellsysteme entwickelt, in denen Rhabdoidtumorzellen Resistenzen gegenüber EZH2-Inhibitoren ausbilden. Wir konnten in diesen Modellsystemen zeigen, dass EZH2-Inhibitoren nur wirksam gegenüber definierten Rhabdoidtumorzellsubpopulationen sind. Zellen eines Rhabdoidtumors sind also grundsätzlich heterogen. Das heißt, dass definierte Tumorzellsubpopulationen eines Tumors unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Auf EZH2-Inhibitoren spricht somit nur ein Teil der Tumorzellen an, während andere Tumorzellen resistent sind. Im Verlauf der Therapie führen diese Resistenzen Tumorzellen zur Entstehung eines Rezidivs. In einem weiteren Schritt haben wir über 200 Medikamente getestet, um die Resistenzentwicklung gegenüber EZH2-Inhibitoren in Rhabdoidtumoren zu überwinden. Vielversprechende Medikamentenkombinationen mit EZH2-Inhibitoren werden aktuell validiert.