

## Tackle NF1

Targeted inhibition of intracellular signaling and cell-cell interactions to combat NF1-associated neoplasms

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Kooperationsstrukturen, Kooperationsstrukturen, Bridge Ausschreibung 2022	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	01.01.2023	<b>Projektende</b>	31.03.2026
<b>Zeitraum</b>	2023 - 2026	<b>Projektlaufzeit</b>	39 Monate
<b>Keywords</b>	neurofibromatosis, targeted therapy, tumor-microenvironment, MPNST, glioma		

### Projektbeschreibung

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist mit einer Häufigkeit von 1:2500 bis 1:3000 Betroffenen eine der häufigsten Tumorprädispositionserkrankungen. Betroffene mit NF1 haben neben dem Risiko für Hautveränderungen und Knochenfehlbildungen ein wesentlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von Tumoren des Nervensystems. Dabei zeigen diese Tumore im Initialstadium meist ein gutartiges Verhalten, können aber im weiteren Verlauf entarten und aggressiver werden. Zudem entstehen die häufigsten Tumorarten im peripheren sowie zentralen Nervensystem, diese Lokalisation macht eine komplette operative Entfernung meist unmöglich. Aufgrund dessen führen diese Tumore bereits in frühen Stadien oft zu wesentlichen Einschränkungen wie zum Beispiel Lähmungen, Schmerzen oder Einschränkungen des Sehvermögens. Die Ursache für die Erkrankung liegt in Mutationen des NF1 Gens, welche zu einer erhöhten Aktivierung von Wachstumssignalen in körpereigenen Zellen führen. Neue Medikamente, welche gezielt in diese Signalwege eingreifen, werden in Fällen von inoperablen Tumoren bereits erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit NF1 eingesetzt. Es sprechen jedoch nicht alle Patienten gleich gut auf diese Medikamente an und haben gegebenenfalls unter beträchtlichen Nebenwirkungen zu leiden. Weiters verhindern die aktuell eingesetzten Medikamente keine Malignisierung. Nachdem insbesondere die Interaktion von abnormal aktivierten Körperzellen mit dem Umgebungsgewebe und dem Immunsystem eine wichtige Rolle in diesem Prozess zu spielen scheint; und es unterschiedliche Möglichkeiten gibt diese Signale zu unterbinden; werden neue Angriffsziele zur verbesserten Therapie von NF1 stets untersucht.

Das Projekt widmet sich der Suche nach neuen Angriffspunkten zur Behandlung von NF1, sowie der Untersuchung des Einflusses des Umgebungsgewebes und des Immunsystems in NF1-assoziierten Tumoren. Um die Erkrankung im Menschen möglichst gut abzubilden sollen neue Therapien mit kleinmolekularen Inhibitoren in Zellen und Organoidmodellen aus PatientInnentumoren untersucht werden. Zudem werden die veränderten Signalwege genau charakterisiert um die besten Angriffsstellen zu identifizieren. Die Untersuchung der Kommunikation zwischen Tumoren und den Umgebungszellen sowie der Einfluss des Immunsystems soll mittels modernen Einzelzellanalysen ermöglicht werden. Auf diese Weise können mögliche Effekte auf die Umgebung der Tumorzellen, welche auch von therapeutischer Relevanz sind untersucht werden. Dies ist von zentraler Bedeutung für die Weiterentwicklung möglicher Therapien, da die Effekte auf das Umgebungsgewebe und das Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung, der Stimulation des Tumorwachstums sowie den hervorgerufenen Symptomen spielen. Zuletzt sollen die besten identifizierten Therapeutika in Mausmodellen weiter

untersucht werden um die vielversprechendsten Kandidaten für eine Weiterentwicklung als nächstes Medikament im Kampf gegen NF1 herauszufiltern.

Die Ergebnisse dieses Projekts sollen helfen die nächste Generation der zielgerichteten Therapien für Betroffene mit NF1 zu entwickeln und somit zu verbesserten Antitumorthérapien für diese lebenslange Erkrankung beitragen.

## **Abstract**

Neurofibromatosis 1 (NF1) is one of the most frequent tumor predisposition syndromes affecting 1:2500 to 1:3000 in our population. People suffering from NF1 haven increased risk for certain diseases such as skin- and bone abnormalities, but importantly also harbor a substantial risk for tumors of the peripheral as well as the central nervous system. Due to this localization, NF1-associated tumors are mainly not resectable in total, which leads to the urgent requirement of systemic therapies. Moreover, tumors mainly start as less aggressive lesions, which may progress to higher grade tumors in the course of time underlining the necessity of early treatment. In addition, based on the localization in the nervous system, also small tumors may cause substantial clinical symptoms often leading to pain, functional neurological deficits such as paralysis and impaired vision. The underlying molecular event in NF1 are deactivating mutations of the NF1 gene which results in aberrant activation of growth signals in affected cells. Importantly, tumor surrounding cells as well as immune cells have been shown to highly impact tumor formation and growth in NF1-associated tumors and are thus of high interest, also for therapeutic approaches. Small molecules blocking these activated signals are already used for the treatment of NF1-associated tumors but are not always effective and can show certain side effects.

Within this project, we will investigate novel therapeutic approaches to block aberrant signals in NF1 cancer cells and will further perform in-depth characterization of the respective impact on the tumor microenvironment and the immune system within these tumors. To best mimic the process in the affected patients, we will use patient-derived cell models and organoids to investigate blocking of certain signals by genetic approaches as well as with novel potential drugs for treatment of NF1. Modern single cell analyses will further allow to study the impact on the composition of the tumor with respect to different types of tumors cells, the tumor microenvironment as well as immune cells. After successful screening of potential candidates, we will select the best compounds for further testing in mouse models and investigate the impact on the tumor microenvironment and tumor immune cell infiltration.

By these means we aim to provide essential steps for the development of next- generation therapeutics to combat NF1-associated tumors hopefully laying the ground for more effective and better tolerated therapies.

## **Projektkoordinator**

- Medizinische Universität Wien

## **Projektpartner**

- Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG