

NSCLC_meth_gender

DNA Methylierung im Lungenkrebs und ihre geschlechtsspezifische Auswirkung auf die Effizienz epigenetischer Therapien

Programm / Ausschreibung	Talente, FEMtech Forschungsprojekte, FEMtech Forschungsprojekte 2014	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.09.2015	Projektende	31.07.2019
Zeitraum	2015 - 2019	Projektlaufzeit	47 Monate
Keywords	Lungenkrebs, Epigenetik, gezielte Therapien, geschlechtsspezifische Marker		

Projektbeschreibung

Lungenkrebs ist in Österreich die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen. 80% der Fälle werden dem nichtkleinzelligen Lungen- oder Bronchialkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) zugeordnet. Die Sterberate der in Österreich an Lungenkrebs erkrankten Frauen stieg im letzten Jahrzehnt um fast 30%, wohingegen die Sterberate bei Männern zeitgleich um knapp 20% sank. Eine unterschiedliche genetische Veranlagung, hormonelle Einflüsse, aber auch unterschiedliches Ansprechen auf neue Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) könnten diesen gegenläufigen Trend erklären. Auch treten bei Frauen häufiger Mutationen im Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (Epithelial Growth Factor Receptor, EGFR), Kirsten-Ratten Sarkom (KRAS) Onkogen sowie im Tumorsuppressorgen p53 auf.

Im letzten Jahrzehnt etablierten sich TKIs als erste Instrumente einer personalisierten Tumorthherapie des NSCLC, welche durch Inaktivierung der EGFR-Moleküle an der Zelloberfläche den Signalweg und somit die Proliferation der Tumorzellen hemmen. Das Ansprechen auf die Therapie ist maßgeblich vom Mutationsstatus des EGFR-Gens abhängig. Die nächste Generation der Tumortheraeutika fokussiert zusätzlich epigenetische Veränderungen in den Tumor- und Stromazellen. Da hier vor allem Änderungen der DNA Methylierung eine Rolle spielen, bei welchen genderspezifische Unterschiede schon länger bekannt sind, ist ein geschlechtsabhängiges Ansprechverhalten auf die neuen epigenetischen Therapien zu vermuten.

Ziel der geplanten Studie ist es, an humanen NSCLC Archiv-Proben den EGFR Expressions- und Mutationsstatus, sowie Mutationen im KRAS-Gen und den Methylierungsstatus einer Reihe potentieller neuer epigenetischer Markergene (wie p16, RASSF1, TERT, hMLH1, E-cadherin) zu analysieren und geschlechtsspezifische Unterschiede aufzuzeigen. In diesem Zusammenhang werden neue und kostengünstige Methoden zur Detektion von DNA Methylierungsmustern entwickelt und auf ihre Anwendbarkeit in der molekularen Diagnostik validiert. Diese Phase wird in enger Kooperation mit dem Pathologielabor Dr. Obrist & Dr. Brunhuber OG durchgeführt. Im Weiteren ist geplant, gender-relevante zell-basierte Krebsmodelle zu etablieren, in denen das Ansprechen auf epigenetische Therapeutika mit dem Auftreten von Methylierungsmustern und Mutationen in Beziehung gesetzt werden kann. Dabei sollen neue Epigenom-Wirkstoff Wechselwirkungen identifiziert und dieses Wissen für die personalisierte Behandlung von KrebspatientInnen eingesetzt werden. Dabei wird ein Hauptaugenmerk auf die Unterschiede im Ansprechen männlicher und weiblicher Testsysteme gelegt. Alle neuen prognostischen, prädiktiven und genderspezifischen Tumormarker sowie die neuen diagnostischen

Technologien werden in retroprospektiven klinischen Pilotstudien getestet und validiert. Die neuen Marker und Technologien sollten helfen, die epigenetische Diagnostik voranzutreiben und in die personalisierte Medizin zu integrieren.

Projektkoordinator

- IMC Hochschule für Angewandte Wissenschaften Krems GmbH

Projektpartner

- Pathologie-Labor Dr. Peter Obrist - Dr. Thomas Brunhuber OG