

## PROJEKTBSCHREIBUNG

Untersuchung von TCF7L1, GLI3 und BIRC2 als zentrale Regulatoren der Aufrechterhaltung von Stammzell-Eigenschaften und ihre Rolle als Biomarker sowie Zielstrukturen einer individualisierten Therapie für Kinder mit Ewing Sarkomen

Geförderter: PD Dr. Dr. Thomas Grünewald, Group-Leader, Max-Eder Research Group for Pediatric Sarcoma Biology, Institute of Pathology, LMU Munich

Fördersumme: 45.000 €

Förderdauer: 2018-2019

Ewing Sarkome sind hochaggressive Knochentumoren, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten. Die Tumorzellen eines Ewing Sarkoms weisen eine besondere Veränderung im Erbgut auf, die zur abnormalen Verschmelzung von zwei Genen führt, nämlich EWSR1 und FLI1. Hierdurch entsteht das sog. Fusiononkogen EWSR1-FLI1 (EF1). EF1 ist oftmals die einzige Veränderung, die im Erbgut von Ewing Sarkomen gefunden wird und die für die hohe Aggressivität von dieser Krebsart verantwortlich gemacht wird. Aus klinischer Sicht neigen Ewing Sarkome stark zur Metastasierung und führen häufig zu Rückfällen, was auf Eigenschaften beruht, die normalerweise nur bei Stammzellen beobachtet werden. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch bislang nicht vollständig geklärt. Dem vorliegenden Projekt liegt die Hypothese zugrunde, dass durch einen systematischen Ansatz die ursächlichen Mechanismen aufgedeckt und damit neue Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie und neue Biomarker identifiziert werden können.

Eigene Netzwerkanalysen von sog. Hochdurchsatzdaten und damit korrelierten klinischen Informationen führten zur Identifizierung von drei zentralen Genen (TCF7L1, GLI3 und BIRC2), die hochgradig im Ewing Sarkom durch EF1 dereguliert sind und über unterschiedliche, aber miteinander verknüpfte Mechanismen zur Aufrechterhaltung von Stammzell-Eigenschaften führen, was letztlich die Aggressivität dieses bösartigen Knochentumors erhöht. Dieses Projekt zielt deshalb darauf ab, diese Gene im Ewing Sarkom näher zu charakterisieren und folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche funktionelle Bedeutung haben diese Gene im Ewing Sarkom?
2. Wie wirken sie im Stammzell-Netzwerk von Ewing Sarkomen zusammen?
3. Wie können die mit ihnen verbundenen Signalwege therapeutisch genutzt werden?
4. Welche Bedeutung haben sie als neue Biomarker für die Prognose-Abschätzung?

Wir erwarten durch dieses Projekt ein umfassendes mechanistisches Verständnis über die Stammzell-Eigenschaften von Ewing Sarkomen gewinnen zu können und die Rolle dieser Gene als mögliche Biomarker und Zielstrukturen einer schonenden Therapie für Kinder und Jugendliche mit Ewing Sarkomen definieren zu können.