LS18-049 - Characterizing and targeting the Ewing sarcoma microenvironment to overcome resistance to therapy

Zusammenfassung

Die pädiatrische Onkologie hat Pionierarbeit für die Krebstherapie geleistet, zum Beispiel in der Etablierung kurativer Chemotherapien, internationaler Standardisierung der Behandlung, umfassende klinische Studien und die Überwachung von Resterkrankungen (Minimal Residual Disease). Für Krebserkrankungen im Kindesalter stehen jedoch nur wenige zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Niedrige Mutationsraten begrenzen die Anzahl geeigneter Wirkstoffziele und die Wirkung von Immuntherapien. Bei der Durchführung translationaler Forschung sind innovative Ansätze erforderlich, insbesondere für das Ewing-Sarkom, bei dem die Überlebensraten der Patienten stagnieren.

Dieses Projekt verfolgte das Konzept, dass eine gezielte Reprogrammierung von Ewing Sarkom Tumoren (einschließlich der Krebszellen und anderer Zelltypen innerhalb des Tumorgewebes wie zum Beispiel Immunzellen) dazu beitragen kann, die Chemotherapie-Resistenz zu brechen und dadurch das Ansprechen auf die Behandlung und das Überleben zu verbessern.

Wir haben modernste Technologien verwendet (insbesondere Einzelzell-Sequencing der Genaktivität und der epigenetischen Regulation sowie räumlich aufgelöste Sequenzierung), um eine umfassende Karte der Mikroumgebung des Ewing-Sarkoms zu erstellen. Wir identifizierten epigenetische und transkriptionsregulierende Prozesse, die Ewing-Sarkom-Tumorzellen und Nicht-Krebszellen der Mikroumgebung des Ewing-Sarkom-Tumors entsprechen. Wir haben die Zusammensetzung der Tumormikroumgebung im Ewing-Sarkom beschrieben und häufig kolokalisierte Zelltypen identifiziert und ihr Interaktionspotential analysiert, um mögliche Mechanismen immunsuppressiver Phänotypen aufzuklären.

Unsere detaillierte Analyse von Ewing-Sarkom-Tumoren liefert einen Katalog der Zelltypen und der Regulation in der Mikroumgebung von Ewing-Sarkom-Tumoren. Außerdem deckt sie Veränderungen in der Genregulation auf, das ihr zelluläres Zusammenspiel beeinflussen, und hilft beim Verständnis der zugrunde liegenden Biologie von fusionsgetriebenen pädiatrischen Sarkomen.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Oncology (40%) | Genomics (30%) | Bioinformatics (30%)

Schlagworte:
Ewing sarcoma, single-cell sequencing, tumor heterogeneity, epigenetics, tumor microenvironment, epigenome reprogramming

Principal Investigator:	Eleni Marina Tomazou
Institution:	St. Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI)
Co-Principal Investigator(s):	Christoph Bock (CeMM - Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences)

Status: Abgeschlossen (01.03.2019 – 28.02.2023)
GrantID: 10.47379/LS18049

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://wwtf.at/funding/programmes/ls/LS18-049/