

Forschungsgruppe: „Rhabdomyosarkome“

Dr. Katja Simon-Keller; Tel. 0621/383-5953; katja.simon-keller@medma.uni-heidelberg.de

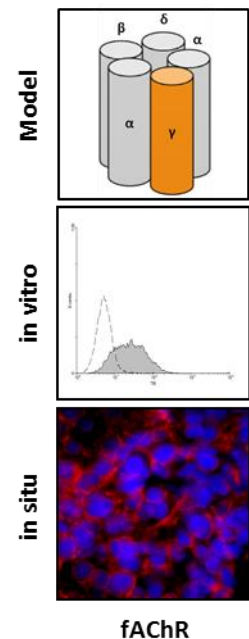
Molekulare Charakterisierung von Rhabdomyosarkomen und Etablierung einer adoptiven Immuntherapie auf Grundlage chimärer T-Zellen

Rhabdomyosarkome sind die häufigsten Weichgewebetumore bei Kindern und Jugendlichen. Obwohl die 5-Jahres-Überlebensrate dank der Entwicklung von Polychemotherapien bei lokalisierten RMS heute 70% erreicht, stagniert die Überlebensrate nach einer Metastasierung bei 20-30%. Die Entwicklung neuer Therapieansätze ist daher unbedingt erforderlich. Ein möglicher Ansatzpunkt hierfür sind immunologische Strategien.

Die Arbeitsgruppe Rhabdomyosarkome befasst sich mit der Etablierung einer adoptiven Immuntherapie auf Grundlage chimärer T-Zellen. Chimäre T-Zellen sind Lymphozyten, die durch retrovirale Manipulation zur Expression eines Antigenrezeptors befähigt sind, der den fetalen Acetylcholin-Rezeptor (fAChR), ein tumorspezifisches Antigen auf der Oberfläche von Rhabdomyosarkomen, erkennt. Die T-Zellen sind dadurch in der Lage RMS-Zellen spezifisch zu identifizieren und zu eliminieren¹⁻⁴.

Ziel der Arbeitsgruppe ist:

1. Die weitere **Optimierung der adoptiven Immuntherapie** auf molekularer Ebene
 - a. durch ortsgerichtete Mutagenese zur Verbesserung der Rezeptor-Bindekapazität
 - b. durch Verwendung von Immunrezeptoren der dritten bzw. vierten Generation
2. Die **Analyse und Manipulation von Resistenzmechanismen** die eine effektive Lyse von RMS-Zellen durch die chimären T-Zellen verhindern können, dazu gehören
 - a. die Expression Anti-apoptotischer Moleküle
 - b. die Expression immuninhibitorischer Oberflächenmoleküle
 - c. die Rekrutierung von immunsupprimierenden Zellen, wie T_{REG} oder MDSCs, durch RMS-Tumore (tumorimmunologisches Mikromilieu)
3. Die **Überexpression des Target-Antigens** (hier des fetalen Acetylcholin-Rezeptors) zur Verbesserung der RMS-Zelllyse
 - a. durch pharmakologische Substanzen
 - b. durch Manipulation von Signaltransduktionswegen (z.B. des wnt-Signalweges), in deren Folge die Differenzierung von RMS-Tumoren beeinflusst werden kann



Publikationen:

1. Simon-Keller, K., Barth, S., Vincent, A. & Marx, A. Targeting the fetal acetylcholine receptor in rhabdomyosarcoma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* **17**, 127-138 (2013).
2. Simon-Keller, K., Mößinger, K., Bohlender, A., Ströbel, P. & Marx, A. Variable Resistance of RMS to Interferon γ -signaling. *ISRN Oncology* **2012**(2012).
3. Simon-Keller, K., et al. Adoptive T-Zell-Therapie des Rhabdomyosarkoms. *Der Pathologe* **31**, 215-220 (2010).
4. Simon-Keller, K., et al. Survivin Blockade Sensitizes Rhabdomyosarcoma Cells for Lysis by Fetal Acetylcholine Receptor-Redirected T Cells. *The American Journal of Pathology* **182**, 2121-2131 (2013).