

Als das häufigste gynäkologische Karzinom mit steigender Inzidenz stellt das Endometriumkarzinom insbesondere bei der Behandlung höherer Krankheitsstadien, bei denen das 5-Jahres-Überleben lediglich zwischen 17 und 49 % beträgt, eine besondere Herausforderung dar. Die Krebsentstehung ist komplex und erfolgt auf unterschiedlichen Wegen. Eine Gemeinsamkeit ist das in der Tumorumgebung veränderte Immunsystem. Es ist maßgeblich daran beteiligt, dass Tumorstadium erfolgreich sein kann. Hierfür sind unter anderem Makrophagen („Fresszellen“) und T-Lymphozyten verantwortlich. Sie können den Tumor nicht mehr von körpereigenem „Normalgewebe“ unterscheiden und werden inaktiv. Eine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren, die an diesem Punkt ansetzen, indem sie unser Immunsystem reaktivieren, stellte sich in der Vergangenheit bereits als besonders effektiv und zumeist gut verträglich heraus. Daher ist es von großem Interesse weitere Angriffspunkte zu finden und zu erforschen, die durch solche Medikamente adressiert werden können.

Ein solcher Angriffspunkt stellt der im Zellkern vorhandene Rezeptor NR2F6 da. NR2F6 ist als Transkriptionsfaktor für verschiedene regulatorische Funktionen in einer Zelle zuständig, u.a. bei der Modulation des Immunsystems. Wie genau sich NR2F6 auf das Tumorstadium auswirkt, ist allerdings unklar. Insbesondere vor dem Hintergrund der außergewöhnlichen Bedeutung der Immuncheckpointinhibitoren bei (fortgeschrittenen) Endometriumkarzinomen und deren Einzug in den klinischen Alltag, ist NR2F6 als therapeutischer Angriffspunkt von großem Interesse.

In einer bereits von uns publizierten retrospektiven Analyse konnte ein verändertes Überleben in Abhängigkeit von der NR2F6-Expression in Endometriumkarzinompatientinnen gezeigt werden. Patientinnen, bei denen viel NR2F6 in Tumorzellen gefunden wurde, zeigten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu jenen, mit einer niedrigen oder negativen NR2F6-Expression. In weiteren Analysen konnte NR2F6 als ein unabhängiger Prognosemarker bestätigt werden.

In diesem Zusammenhang wollen wir im aktuellen Projekt zwei Hauptfragen mit Hilfe folgender Methodik beantworten:

1. Welche molekularen Mechanismen liegen der Wirkung NR2F6 beim Endometriumkarzinom zugrunde? Hierfür werden NR2F6-hoch und NR2F6-niedrig exprimierende Zelllinien generiert und der Einfluss der NR2F6-Expression auf das Wachstum und die Chemosensitivität von Endometriumkarzinomzellen *in vitro* bestimmt. Darüber hinaus werden RNA-Sequenzanalysen durchgeführt, um NR2F6-Zielgene/Pathways zu identifizieren, die eine krebsunterdrückende Wirkung erklären könnten.

2. Welche Rolle spielt NR2F6 im Immunsystem für die Entstehung des Endometriumkarzinoms und stellt NR2F6 ein geeignetes Ziel für eine Immuntherapie bei Endometriumkarzinom dar? Es werden Immunhistochemische Färbungen von Patientinnenproben durchgeführt. Die NR2F6-Expression wird im Tumor und im Immunkompartiment quantifiziert und mit den klinischen Daten der Patientinnen verglichen.

Durch die Beantwortung der Fragen soll ein wichtiger Grundstein für die zukünftige Therapie von frühen und fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen gelegt werden, der die Überlebenschancen unserer Patienten verbessert.