

INVESTIGATING THE FUNCTIONAL ROLE OF CELLULAR PHENOTYPES IN MELANOMA TARGETED THERAPY

DIE BEDEUTUNG VON ZELLULÄREN PHÄNOTYPEN BEI DER ZIELGERICHTETEN THERAPIE GEGEN DAS MALIGNEN MELANOM



LUKAS SOMMER

Institute of Anatomy
University of Zurich



REINHARD DUMMER

Department of Dermatology
University Hospital Zurich

KEYWORDS - MELANOMA, RESISTANCE, TARGETED THERAPY

SCHLAGWÖRTER – MELANOM, RESISTENZ, ZIELGERICHTETE THERAPIEN

SUMMARY

In many cancers, an astonishing inter- and intra-tumor heterogeneity makes it challenging to define prognostic signatures and potential therapies. Moreover, there is increasing evidence that tumor cell heterogeneity dynamically changes during disease progression and therapy, with distinct subpopulations of tumor cells being controlled by specific gene regulatory networks. We have recently functionally characterized specific cell states that are activated at different steps of melanoma progression and that are potentially involved in the formation of resistance to targeted therapies. Based on this, we propose to characterize and functionally dissect distinct states observed during acquisition of resistance to targeted therapy in human melanoma. Specifically, we plan (1) to interfere with pathways downstream of CD271 during disease progression *in vivo* and resistance formation (2) to monitor emergence of a proliferative/invasive AXL^{high}/MITF^{high} state during treatment and to functionally assess pathways determining this state during disease progression and resistance formation and (3) to capture in an unbiased manner further states associated with drug tolerance and resistance formation in melanoma patients *on* treatment, by means of single cell analysis of fine needle biopsies. A better understanding of the cellular states functionally implicated in drug response and resistance formation might inform about alternative treatment strategies.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei vielen Krebserkrankungen ist es aufgrund der starken Inter- und Intra-Tumorheterogenität schwierig, den Krankheitsverlauf und mögliche Therapien zu bestimmen. Darüber hinaus gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass sich die Tumorzellheterogenität während der Krankheitsprogression und Therapie dynamisch verändert, wobei bestimmte Subpopulationen von Tumorzellen durch spezifische genregulatorische Netzwerke kontrolliert werden. Wir haben kürzlich spezifische Zellzustände identifiziert, die in verschiedenen Phasen der Melanomprogression aktiviert werden und potentiell an der Bildung von Resistenzen gegen zielgerichtete Therapien beteiligt sind. Basierend auf diesen Beobachtungen streben wir an, diese Zellzustände zu charakterisieren und funktionell zu untersuchen. Insbesondere planen wir (1) die Signalwege unterhalb von CD271 während der Krankheitsprogression *in vivo* und der Resistenzbildung zu analysieren (2), das Auftreten eines proliferativen/invasiven AXL^{high}/MITF^{high}-Status während der Behandlung zu überwachen und die diesen Zustand bestimmenden Signalwege während der Krankheitsprogression und Resistenzbildung funktionell zu untersuchen und (3) mit Hilfe von Einzelzellanalysen aus Feinnadelbiopsien weitere Zellzustände, die mit der Medikamentenverträglichkeit und Resistenzbildung bei Melanompatienten unter Behandlung verbunden sind, zu identifizieren. Die Untersuchungen sollen ein besseres Verständnis über die zellulären Zustände, die mit einem Therapieansprechen und einer Resistenzbildung in Zusammenhang stehen, sowie über alternative Behandlungsstrategien geben.