

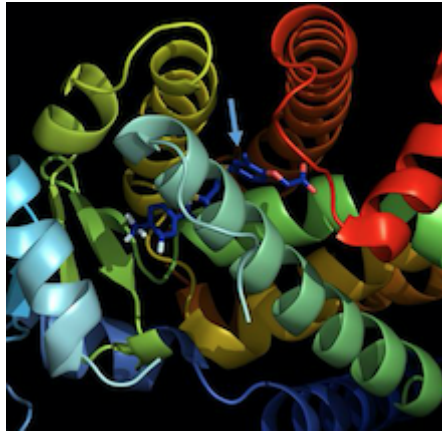
## Ovarialkarzinom: Kommunikationswege zwischen Tumor- und Immunzellen

**Das Ovarialkarzinom wird in der Regel im Spätstadium entdeckt und stellt bei Frauen die fünfthäufigste krebisbedingte Todesursache dar. Neue Therapieoptionen sind daher dringend notwendig. Wissenschaftler aus dem Marburger Zentrum für Tumor-/Immunbiologie und der Klinik für Gynäkologie liefern hierfür möglicherweise eine neue Basis. Sie haben ein Kommunikations-Netzwerk zwischen Tumorzellen und Immunzellen aufgedeckt, welches über die Ausschüttung von Signal-Proteinen Tumorzellen aggressiver macht und Immunzellen hemmt. Diese Ergebnisse sind eine vielversprechende Grundlage für die Entwicklung neuer Wirkstoffe und therapeutischer Prinzipien.**

Grundlage für neue Krebs-Therapie: PD Dr. Sabine Müller-Brüsselbach, AG-Leiterin am Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung (IMT) der Philipps-Universität Marburg, möchte gemeinsam mit Dr. Silke Reinartz und Prof. Dr. Uwe Wagner von der Marburger Klinik für Gynäkologie besser verstehen, wie bestimmte Moleküle das Tumorwachstum fördern. Sie wollen so neue Therapie-Möglichkeiten für das Ovarialkarzinom entwickeln. Dabei sind sie nun einen Schritt weitergekommen.

Im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung mit rund 360.000 Euro über vier Jahre geförderten Projektes machten die Marburger Forscher eine wichtige Entdeckung: "Wir konnten nachweisen, dass ein das Tumorwachstum förderndes Protein durch bestimmte Fettsäuren im Bauchwasser (Aszites) der Patientinnen aktiviert wird", erklärt PD Dr. Müller-Brüsselbach einen bedeutenden Befund ihrer Untersuchung (1). Demnach gelange der Aktivator für den Rezeptor PPAR $\beta/\delta$  aus dem für diese Krebs-Form typischen Aszites durch die Zellmembranen in den Zellkern, wo er bestimmte Gene anschaltet, die zur Ausbreitung von Tumorzellen beitragen können. Dabei spielen nicht nur Tumorzellen, sondern auch durch den Tumor umprogrammierte Immunzellen eine entscheidende Rolle. Von besonderer Bedeutung ist auch ein weiteres Ergebnis: Die Forscher konnten zeigen, dass ein gemeinsam mit der AG von Prof. Dr. Wibke Diederich vom Institut für Pharmazeutische Chemie entwickelter Hemmstoff die Aktivierung von PPAR $\beta/\delta$  blockiert (Abbildung).

Abb.: Modell der Bindung des Hemmstoffes (Ringsystem, blau dargestellt) an den Rezeptor PPAR $\beta/\delta$ . © Wilhelm Sander-Stiftung



Das Ergebnis könnte die Grundlage für neue Behandlungsmethoden darstellen, falls sich die oben beschriebene Wirkung des Inhibitors in präklinischen Studien bestätigen sollte. Im nächsten Schritt könnte der Inhibitor dann auf seine klinische Wirksamkeit hin untersucht werden.

Darüber hinaus konnte im Rahmen des von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Projekts ein umfangreiches Kommunikations-Netzwerk zwischen Tumorzellen und Immunzellen im Aszites aufgedeckt werden (2). Dabei spielen zahlreiche von diesen Zellen ausgeschüttete Moleküle eine entscheidende Rolle, denn diese docken nach ihrer Freisetzung an andere Zellen an und beeinflussen deren Funktion. So können sich Tumorzellen z.B. verstärkt ausbreiten, werden gegen Chemotherapeutika resistent oder hemmen die Immunabwehr. Besonders wichtig ist, dass die Forscher für einige dieser Moleküle auch einen deutlichen Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf und dem Überleben der Patientinnen feststellen konnten. Diese Ergebnisse bilden nun die Grundlage für weiterführende Experimente, die klären sollen, welche dieser Signalmechanismen sich als therapeutische Ziele eignen könnten.

Die Forschungsergebnisse der Marburger Forscher sind insbesondere das Resultat einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung und der Klinik für Gynäkologie, deren Laboratorien im Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI) unmittelbar benachbart sind. Das Team entwickelte ein erfolgreiches Konzept für eine enge Verzahnung von Klinik und Forschung. Konkret: Nach der Diagnose leiten die behandelnden Ärzte am Universitätsklinikum die Behandlung ein, in der Regel eine operative Entfernung des Tumorgewebes. Dabei wird u.a. der Aszites mit Einverständnis der Patientin in die Forschungslaboratorien am ZTI übermittelt, dort aufgearbeitet und detaillierten Analysen unterzogen. Der Aszites ist besonders wertvoll als Untersuchungsmaterial, da er sehr viele Tumor- und Immunzellen enthält und so Forschungsarbeiten mit einem direktem klinischen Bezug ermöglicht. "Ein herausragendes Beispiel fachübergreifender Zusammenarbeit zwischen klinischen und grundlagenorientierten Forschern", betont Sabine Müller-Brüsselbach.

Nicht zuletzt aufgrund der Erfolge dieser Arbeiten realisieren die Forscher am Marburger ZTI zur Zeit ein wichtiges infrastrukturelles Projekt: "Als Beitrag hin zu einer personalisierten Medizin arbeiten wir am Aufbau einer Bio- und Datenbank speziell für Zellen und andere Bestandteile des Aszites von Ovarialkarzinom-Patientinnen", sagt Prof. Dr. Rolf Müller, Leiter des ZTI. Diese Bio- und Datenbank ist weltweit einmalig und von allen beteiligten Kooperationspartnern online abrufbar. Sie erfasst u.a. spezifische Daten in anonymisierter Form, wie klinische Verläufe und die Zusammensetzung des Aszites von Patientinnen.

Quelle: Wilhelm Sander-Stiftung

#### Literatur:

(1) Schumann T, Adhikary T, Wortmann A et al.

Deregulation of PPAR $\beta$ / $\delta$  target genes in tumor-associated macrophages by fatty acid ligands in the ovarian cancer microenvironment.

Oncotarget 6: 13416-13433.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968567>

(2) Reinartz S, Finkernagel F, Adhikary T etl.

*A transcriptome-based global map of signaling pathways in the ovarian cancer microenvironment associated with clinical outcome.*

*Genome Biology* 17: 108.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215396>