

PRESSEINFORMATION

PRESSEINFORMATION6. Oktober 2020 || Seite 1 | 3

Gestreute Brustkrebszellen nutzen Wachstumsfaktoren des Knochenmarks zur Metastasenbildung

Forschende der Uniklinik Regensburg und des Fraunhofer ITEM publizieren neue Erkenntnisse zum Mechanismus der Metastasenbildung in »Nature Communications«.

Warum vergehen oft Jahre oder sogar Jahrzehnte, bis erste Metastasen nach einer Brustkrebserkrankung auftreten, obwohl schon früh nach der Tumorentstehung Krebszellen in andere Organe wie das Knochenmark gestreut werden? Dieser Frage ging das Forscherteam um Professor Christoph Klein an der Universität Regensburg und am Fraunhofer ITEM in Regensburg nach. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben gezeigt, dass gestreute Krebszellen durch Signale aus der Umgebung des Knochenmarks stammzellartige Eigenschaften erwerben können, die sie befähigen, Metastasen zu bilden. »Diese Erkenntnisse könnten eine Achillesferse der gestreuten Krebszellen offenbaren und völlig neue Therapieansätze ermöglichen, zum Beispiel indem die Signale aus der Mikroumgebung unterbunden werden, in der sich die gestreuten Krebszellen angesiedelt haben«, sagt Professor Klein, Inhaber des Lehrstuhls für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren an der Universität Regensburg und Leiter des Bereichs Personalisierte Tumorthherapie am Fraunhofer ITEM.

Krebs ist eine tödliche Erkrankung, die aufgrund des wachsenden Alters der westlichen Bevölkerung weltweit stetig steigende Fallzahlen verzeichnet. Die häufigste Todesursache bei Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung wie Brustkrebs sind dabei Metastasen, welche sich in lebenswichtigen Organen bilden, wie beispielsweise im Knochenmark, in der Lunge, im Gehirn und der Leber. Obwohl die Streuung von Krebszellen bei Brustkrebspatientinnen bereits früh während der Entstehung des Primärtumors stattfindet, entwickeln nicht alle Patientinnen mit gestreuten Krebszellen Metastasen oder es können Jahre, mitunter sogar Jahrzehnte vergehen, bis erste Metastasen auftreten. Die frühe Streuung einerseits und die langen Latenzzeiten der Metastasierung andererseits werfen die Frage auf, welche Faktoren ein Auswachsen gestreuter Krebszellen zu Metastasen begünstigen oder verhindern.

Um eine Antwort auf diese Frage zu finden, haben Klein und sein Team diagnostische Knochenmarksbiopsien von 246 Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium auf gestreute Krebszellen untersucht, diese isoliert und molekular mit neuesten Einzelzelltechnologien analysiert. Diese Untersuchungen waren mit besonderen technischen Herausforderungen verbunden, da gestreute Krebszellen im frühen Stadium einer soliden Krebserkrankung bei nur 20 bis 30 Prozent der Patientinnen im Knochenmark gefunden werden und dies mit einer Häufigkeit von nur etwa einer Krebszelle in einer

Redaktion

Cathrin Nastevska | Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, ITEM | Telefon +49 511 5350-225 | Nikolai-Fuchs-Straße 1 | 30625 Hannover | www.item.fraunhofer.de | cathrin.nastevska@item.fraunhofer.de |

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN

bis zehn Millionen Knochenmarkszellen. Diese Gegebenheiten erforderten nicht nur engagierte klinische Partner am Caritas Krankenhaus St. Josef in Regensburg und der Ludwig-Maximilians-Universität München, sondern auch den Einsatz hochspezialisierter Technologien. Hierzu gehören die sensitiven Detektionsverfahren für disseminierte Krebszellen in diagnostischen Knochenmarkbiopsien am Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren der Universität Regensburg sowie die neuesten Sequenzierungstechnologien, um aus geringsten Zellmengen bzw. Einzelzellen molekularbiologische Informationen zu extrahieren – eine Kernkompetenz des Bereichs Personalisierte Tumorthapie am Fraunhofer ITEM in Regensburg.

PRESSEINFORMATION6. Oktober 2020 || Seite 2 | 3

Das Forscherteam konnte zeigen, dass die ins Knochenmark gestreuten Krebszellen auf den Wachstumsfaktor Interleukin-6 ansprechen, der in der normalen Knochenmarksumgebung in hohem Maße vorhanden ist. Anhand von Zellkulturmodellen mit Brustgewebszellen aus Nicht-Tumorpatientinnen konnte gezeigt werden, dass die Krebszellen durch das Interleukin-6-Signal Stammzeleigenschaften erwerben, von denen angenommen wird, dass sie essenziell für die Bildung von Metastasen sind. Auch zeigen die Arbeiten, dass bestimmte Nischen im Knochenmark existieren, in welchen die Krebszellen das Interleukin-6-Signal nicht mehr empfangen können – was erklären könnte, warum bei manchen Patientinnen keine Metastasen auftreten oder erst nach sehr langer Zeit, obwohl der Primärtumor bereits vor seiner chirurgischen Entfernung tausende von Zellen ins Knochenmark gestreut hat. Der Vergleich von Krebszellen aus dem Knochenmark von Patientinnen ohne Metastasen mit Krebszellen aus Blutproben von Patientinnen mit Metastasen deutet darauf hin, dass die Krebszellen während ihrer weiteren Entwicklung im Knochenmark durch den Erwerb von Erbgutveränderungen, zum Beispiel in der Phosphatidylinositol-3-Kinase, von den Umgebungssignalen im Knochenmark unabhängig und damit immer bösartiger werden können.

Die Erkenntnisse der Forscher und Forscherinnen haben wichtige Implikationen für die Entwicklung neuer adjuvanter Therapien, das heißt Therapien, die nach Entfernung des Primärtumors auf die frühzeitige Eliminierung gestreuter Krebszellen abzielen und dadurch die Bildung tödlicher Metastasen in verschiedenen Organen zu einem späteren Zeitpunkt verhindern sollen. Es liegt nahe, dass Krebszellen während der verschiedenen Phasen der Krebsentwicklung eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Medikamenten besitzen. In der frühen Phase der Erkrankung könnte eine Achillesferse der Krebszellen in der Abhängigkeit von Signalen aus ihrer Mikroumgebung bestehen, die ihr Überleben und ihre Vermehrung unterstützen. Möglicherweise sind die gestreuten Krebszellen in diesem frühen Stadium der Erkrankung empfindlicher gegenüber bereits vorhandenen Medikamenten, wenn ihnen zusätzlich die von der Mikroumgebung stammenden Wachstumsfaktoren entzogen werden oder gezielt eine Wachstumsaktivierung durch das Knochenmark unterdrückt wird. Das Team um Professor Klein hofft, dass sich im Optimalfall so die Entstehung von Metastasen bei Brustkrebspatientinnen eines Tages unterbinden ließe und damit ein Wiederaufflammen der Erkrankung verhindert werden könnte.

FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN**Originalpublikation:**

Werner-Klein M, Grujovic A, Irlbeck C, Obradovic M, Hoffmann M, Körkel-Qu H, Lu X, Treitschke S, Köstler C, Botteron C, Weidele K, Werno C, Polzer B, Kirsch S, Gužvić M, Warfsmann J, Honarnejad K, Czyz Z, Feliciello G, Blochberger I, Grunewald S, Schneider E, Haunschild G, Patwary N, Guetter S, Huber S, Harbeck N, Rack B, Buchholz S, Rümmele P, Heine N, Rose-John S and Klein CA, Interleukin-6 trans-signaling is a candidate mechanism to drive progression of human DCCs during clinical latency. In: Nature Communications 2020, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18701-4>

PRESEINFORMATION

6. Oktober 2020 || Seite 3 | 3

Fachlicher Kontakt:

Fraunhofer ITEM
Bereichsleiter Personalisierte Tumorthherapie
Prof. Dr. Christoph Klein
christoph.klein@ukr.de

Pressekontakt:

Fraunhofer ITEM
Dr. Cathrin Nastevska
Telefon 0511 5350-225
cathrin.nastevska@item.fraunhofer.de

Vita Prof. Dr. Christoph Klein

Christoph A. Klein promovierte 1998 an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) in Medizin und gründete im Jahr 2001 eine unabhängige Forschungsgruppe. Nach seiner Habilitation wurde er 2006 als Professor für Onkogenomik an die Universität Regensburg berufen. Seit 2010 hat er dort den Lehrstuhl für Experimentelle Medizin und Therapieverfahren inne und wurde 2011 zum Leiter des Bereichs Personalisierte Tumorthherapie am Fraunhofer ITEM ernannt.

Prof. Klein erhielt mehrere Auszeichnungen (u.a.):

- BioFuture-Preis (2001)
- Dr.-Josef-Steiner-Preis (2011)
- Deutscher Krebspreis (2014)
- Gerhard-Domagk-Preis (2017)
- I. J. »Josh« Fidler Innovation in Metastasis Research Award der Metastasis Research Society (2018)



Einzelne Krebszellen werden am Mikroskop aus Patientenmaterial isoliert – der Monitor zeigt die Glaskapillare mit der Zelle, die anschließend molekularbiologisch analysiert wird.

Die **Fraunhofer-Gesellschaft** ist die führende Organisation für angewandte Forschung in Europa. Unter ihrem Dach arbeiten 72 Institute und Forschungseinrichtungen an Standorten in ganz Deutschland. Mehr als 26 600 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter erzielen das jährliche Forschungsvolumen von 2,6 Milliarden Euro. Davon fallen 2,2 Milliarden Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund 70 Prozent dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Internationale Kooperationen mit exzellenten Forschungspartnern und innovativen Unternehmen weltweit sorgen für einen direkten Zugang zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.