

DFG fördert Kieler Forschung zur Präzisionsmedizin bei Eierstockkrebs

- Gemeinsame Pressemitteilung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein -

Dr. Nina Hedemann von der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe wirbt 500.000 Euro DFG-Förderung für das Forschungsprojekt "Präzisionsmedizin bei Eierstockkrebs" an UKSH und CAU ein, das die Rolle des Enzyms ADAM17 bei der Entstehung von Chemotherapie-Resistenzen untersucht.

Unter dem Begriff Eierstockkrebs oder auch Ovarialkarzinom werden bösartige Tumore der Eierstöcke zusammengefasst, die von verschiedenen Geweben ausgehen können. Nach dem Brustkrebs bilden sie die häufigste gynäkologische Krebsform, jedes Jahr erkranken in Deutschland rund 7000 Frauen neu daran. „Zwar geht die Zahl der Fälle seit etwa 20 Jahren langsam zurück, die Mortalitätsrate ist jedoch auf einem hohen Niveau ungefähr gleichgeblieben. Unter den gynäkologischen Tumoren verursacht das Ovarialkarzinom die höchste Sterblichkeit, was auch an häufig erst spät im Krankheitsverlauf auftretenden Symptomen liegt“, erklärt Professor Nicolai Maass, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UKSH, Campus Kiel.

„In der Regel umfasst die Behandlung des Ovarialkarzinoms eine chirurgische Entfernung des Tumors, auf die eine platinbasierte Chemotherapie folgt. Rund zwei Drittel der Patientinnen entwickeln jedoch Resistenzen gegen diese Behandlung, die zu einem Wiederauftreten der Krankheit führen können“, ergänzt Professorin Marion van Mackelenbergh, Oberärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel. Insgesamt hat diese Krebsart eine schlechte Prognose, die fünfjährige Überlebensrate liegt bei nur etwa 40 Prozent. Krebsforschende an der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, untersuchen daher intensiv die Ursachen der Resistenzbildungsmechanismen gegen Chemotherapeutika beim Ovarialkarzinom und wollen darauf aufbauend neuen Strategien zur Früherkennung und Therapie entwickeln.

Dr. Nina Hedemann, Leitung der Unit for 3D-Patient Avatars & Personalized Medicine und der Arbeitsgruppe Chemoresistenz und 3D-Zellkulturmodelle an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am UKSH, Campus Kiel, hat in diesem Zusammenhang kürzlich eine Forschungsförderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit Unterstützung von Professor Dirk Bauerschlag, ehemals stellvertretender Direktor der Kieler Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel, und heutiger Leiter der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Fortpflanzungsmedizin am Universitätsklinikum Jena, eingeworben: Rund 500.000 Euro fließen direkt nach Kiel. Das von Dr. Hedemann geleitete Forschungsvorhaben „Präzisionsmedizin bei Eierstockkrebs - Vorhersage der Platinempfindlichkeit mittels eines ADAM17-Substrat-Panels“ ist im Rahmen des Kiel Oncology Networks (KON) an der CAU und des campusübergreifenden Universitären Cancer Centers Schleswig-Holstein (UCCSH), einem Zusammenschluss aller onkologisch tätigen Einrichtungen des UKSH, verortet und zielt darauf ab, in den kommenden drei Jahren die Mechanismen der Resistenzbildung besser zu verstehen und potenzielle neue Therapieansätze zu identifizieren.

ADAM17-Aktivierung spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms

Im Mittelpunkt des neuen Forschungsprojekts steht die Rolle der Metalloprotease ADAM17, eines Enzyms, das an der Zelloberfläche eine Vielzahl von Proteinen abspalten und in eine lösliche Form überführen kann. Dieser Mechanismus ist an diversen gesunden und auch pathologischen Prozessen beteiligt, zum Beispiel dem Wachstum von Geweben oder der Immunreaktion, aber auch der Tumor- und Metastasenbildung. „Auch in Zellen des Ovarialkarzinoms wird ADAM17 stark exprimiert. Vorangegangene Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass ADAM17 auch im Ovarialkarzinom durch die Aktivierung nachgeschalteter Signalwege wie dem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) eine erhöhte Zellproliferation oder die Auslösung von dem Zelltod entgegenwirkenden Signalwegen verursachen kann - und damit möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Progression und Metastasierung beim Eierstockkrebs spielt“, erklärt Hedemann, die im Graduiertenkolleg des biochemischen Sonderforschungsbereichs (SFB) 877 „Proteolysis as a Regulatory Event in Pathophysiology“ an der CAU zur Rolle von ADAM17 in der Tumorbilogie promovierte.

Zusammenhänge von ADAM17-abhängigen Signalwegen und Chemoresistenzen

Die Rolle von ADAM17 und der durch ADAM17 freigesetzten Substrate, die unter anderem Wachstumsfaktoren und Immunmodulatoren beinhalten, bei der Entwicklung von Resistenzen gegen Chemotherapeutika ist bislang im Detail noch nicht ausreichend erforscht. „In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, dass offenbar Zusammenhänge zwischen ADAM17 und der Ausbildung von Chemoresistenzen bestehen. In Chemotherapie-resistenten Ovarialkarzinomzellen ist die Aktivität von ADAM17 und somit der freigesetzten Substrate im Vergleich zu Chemotherapie-sensitiven Zellen meist höher“, erklärt Hedemann. Im Rahmen des neuen Forschungsprojekts wollen die Forschenden daher ein sogenanntes ADAM17-Substratpanel erstellen, um bislang unbekannte intrazelluläre Signalwege zu identifizieren und die Zusammenhänge der ADAM17-Aktivierung und der Chemoresistenz-Bildung besser zu verstehen.

Potenzial neuer Wirkstoffe für künftige Kombinationstherapien

Mit diesen Arbeiten hoffen Hedemann und ihr Forschungsteam, bestimmte zelluläre Rezeptoren zu ermitteln, die durch unterschiedliche ADAM17-Substrate aktiviert werden. „Dies soll als Ansatzpunkt dienen, um mit umfangreichen Wirkstofftests möglicherweise effiziente Kombinationsbehandlungen zu ermitteln. Mithilfe eines Biomarker-Panels wollen wir zudem die Reaktion auf eine platinbasierte Chemotherapie vorhersagen“, so Hedemann, die als wissenschaftliche Mitarbeiterin von Prof. Bauerschlag an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel, ihre Forschung auf die Zusammenhänge von ADAM17 und Chemotherapeutika-Resistenzen fokussierte und nun diese Arbeiten weiter vorantreibt.

Auf diese Weise gewonnene Erkenntnisse wollen die Forschenden anschließend einerseits experimentell anhand von Zellkulturen, aber auch klinisch an Gewebeproben sowie Blutentnahmen von Ovarialkarzinom-Patientinnen validieren. Das übergeordnete Ziel des Forschungsprojekts ist es, künftig präzisionsmedizinische Methoden für die Diagnose und Therapie von Eierstockkrebs voranzubringen. „Wir hoffen, in Zukunft Patientinnen mit Chemotherapie-Resistenzen schneller zu identifizieren und zudem personalisierte Behandlungsformen für individuelle Erkrankungssituationen entwickeln zu können. Unsere Forschung zielt darauf ab, neue therapeutische Ansatzpunkte zu bestimmen, die perspektivisch insgesamt zu verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und Prognosen für Patientinnen mit Eierstockkrebs führen könnten“, blickt Hedemann voraus, die ebenfalls mit dem kürzlich gestarteten DFG-Graduiertenkolleg „Regulation of Membrane Proteins (ReMPro)“ (Sprecher: Prof. Christoph Becker-Pauly) an der Medizinischen Fakultät der CAU assoziiert ist.

Weitere Informationen:

https://www.uksh.de/frauenklinik-kiel/Forschung+_Lehre/Forschung/Unit+for+3D_Patient+Avatar+s+_+Personalized+Medicine.html

<https://www.kon.uni-kiel.de>

<https://www.uksh.de/uccsh>

<https://www.rtg-rempro.de>