

## Neue Angriffspunkte gegen therapieresistenten Brustkrebs identifiziert

### **Marburger Forschende entdecken vielversprechende Therapiestrategie zur Überwindung von Resistenzen**

Tumore sind schwer zu fassen: Mit vielfältigen Mechanismen können sie sich der Wirkung einer onkologischen Therapie entziehen. In einer neuen Studie hat ein Forschungskonsortium um Dr. Niklas Gremke und Prof. Dr. Thorsten Stiewe von der Philipps-Universität Marburg vielversprechende Angriffswege beschrrieben, um Brustkrebszellen abzutöten, die gegen zielgerichtete onkologische Therapeutika resistent geworden sind. „Das ist ein heißes Forschungsfeld: Noch nie wurden so viele neue Medikamente in der Brustkrebstherapie zugelassen, doch erworbene Resistenzen begrenzen häufig den Therapieerfolg – genau hier setzt unser Forschungsprojekt an“, sagt der Mediziner Dr. Niklas Gremke von der Universitätsfrauenklinik. Sein Forschungsteam am Institut für molekulare Onkologie hat nun eine Schwachstelle der Tumoren entdeckt: Die resistenten Brustkrebszellen können durch spezifische Inhibitoren des Energiestoffwechsels gezielt zerstört werden. Die Forschenden berichten über ihre Fortschritte im Fachmagazin „Signal Transduction and Targeted Therapy“.

### **Resistente Tumorzellen durch Stoffwechselhemmung angreifbar**

Brustkrebs wird anhand molekularer Marker (Hormonrezeptoren und HER2-Wachstumsfaktor) in Subgruppen klassifiziert, wobei etwa 70 Prozent der Fälle zur hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Gruppe gehören. Viele dieser Patientinnen profitieren in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation von einer Therapie mit zielgerichteten molekularen Inhibitoren, wie PI3K-Inhibitoren, die das Zellwachstum unterdrücken. Doch manche Tumorzellen entziehen sich der Wirkung dieser Medikamente durch eine verstärkte Aktivierung des mTOR-Signalwegs, der so Zellwachstum und -ausbreitung wieder hochfährt.

Wie die Forschenden jetzt herausgefunden haben, offenbart der Tumor damit allerdings eine Art Achillesferse: mTOR hemmt nämlich die sogenannte Autophagie, einen lebensnotwendigen, energiebringenden Recyclingprozess der Zelle. Die Forschenden haben nun gezeigt, dass Tumorzellen, die keine Autophagie mehr aktivieren können, besonders empfindlich gegenüber Wirkstoffen sind, die den Energiestoffwechsel stören – darunter das bereits in der Diabetes-Therapie genutzte Metformin. „Wir konnten durch umfassende Untersuchungen des Tumorzellmetabolismus zeigen, dass ein kritisches Defizit der Aminosäure Aspartat in den resistenten Brustkrebszellen für deren Zelltod unter Therapie mit Metformin verantwortlich ist“, fasst Institutsleiter Prof. Dr. Thorsten Stiewe zusammen.

### **Neue Biomarker für eine personalisierte Therapie**

Ein weiteres zentrales Ergebnis der Studie ist die Identifikation von zwei prognostisch relevanten Biomarkern, die auf eine gestörte Autophagie in Tumoren von Brustkrebspatientinnen hinweisen. Die Analyse von mehr als 1100 Gewebeproben von Brustkrebspatientinnen zusammen mit dem Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg sowie der German Breast Group Forschungs GmbH ergab, dass Patientinnen mit einer solchen Signatur eine schlechtere Prognose haben –

zugleich aber potenziell von einer metabolischen Therapie profitieren könnten.

„Unsere Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven für die personalisierte Krebstherapie“, erklärt Dr. Gremke. „Wenn sich diese Biomarker in klinischen Studien bestätigen, könnten sie helfen, jene Patientinnen zu identifizieren, die besonders gut auf eine Stoffwechseltherapie ansprechen.“

### **Interdisziplinäre Zusammenarbeit ermöglichte Weichenstellung für zukünftige Krebstherapien**

Das interdisziplinäre Forschungsteam untersuchte die Tumorbilogie mit modernsten Methoden, darunter CRISPR/Cas9-Knockout-Modelle, Stoffwechsel-Analysen durch die Metabolomics Core Facility von Prof. Dr. Verena Taudte und Biomarker-Validierungen in Patientenproben durch das Pathologie-Team von Prof. Dr. Carsten Denkert. Die Forschenden hoffen, dass ihre translationalen Erkenntnisse langfristig zur Entwicklung neuer Therapiestrategien beitragen, die Resistenzen durch eine gezielte Beeinflussung des Zellstoffwechsels überwinden.

„Unsere Forschung zeigt, dass Tumorzellen ihre erworbene Resistenz gegen PI3K-Inhibitoren teuer bezahlen - nämlich mit einer erhöhten metabolischen Verwundbarkeit“, so Gremke. „Diesen Mechanismus können wir therapeutisch ausnutzen.“

Die präklinischen Ergebnisse legen nahe, dass in Zukunft klinische Studien mit spezifischen Inhibitoren des Energiestoffwechsels durchgeführt werden sollten, um die neuen Therapieansätze weiter zu erforschen.

Dr. Niklas Gremke unternahm die Forschung als Clinician Scientist im Rahmen des SUCCESS-Programms (Supporting Careers of Clinicians Seeking Science), einem Förderprogramm der Philipps-Universität Marburg und des Universitätsklinikums Marburg sowie des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) Frankfurt-Marburg. Weitere finanzielle Unterstützung kam von der von Behring-Röntgen Stiftung, der UKGM Forschungsförderung, der Stiftung P.E. Kempkes sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

**Originalpublikation:** Niklas Gremke, Thorsten Stiewe et al. (2025) Signal Transduction and Targeted Therapy, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02180-4>