

Neue Ansätze zur Therapie invasiver Eierstock-Karzinome

Eine Studie zeigt, wie sich gutartige Ovarialtumore zu invasiven Karzinomen entwickeln

Auf den Punkt gebracht

- **Niedriggradiges seröses Ovarialkarzinom:** Eine Form von Eierstockkrebs, die vor allem bei jüngere Frauen auftritt und weitgehend resistent gegen Standard-Chemotherapien ist
- **Ergebnisse:** Gutartige Borderline-Ovarialtumore können sich zu invasiven niedriggradigen serösen Karzinomen entwickeln.
- **Methoden:** Kombination der vor Kurzem entwickelten Deep Visual Proteomics-Technologie mit räumlicher Transkriptomik
- **Klinische Anwendung:** Behandlung im Mausmodell mit Milciclib in Kombination mit Mirvetuximab reduziert die Tumorlast signifikant.

Niedriggradiger seröser Eierstockkrebs, kurz LGSC, macht nur fünf bis zehn Prozent aller epithelialen Eierstockkrebserkrankungen aus. Er ist jedoch aufgrund seiner einzigartigen Biologie besonders schwer zu behandeln. Während der Ursprung der Erkrankung nicht geklärt ist, zeigen viele Patientinnen zuvor eine nicht-invasive Gewebeveränderung, die so genannten serösen Borderline-Tumore. Diese Tumore werden in der Regel erfolgreich operativ behandelt, kehren jedoch in manchen Fällen als invasive LGSC wieder und werden dann zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung. Die Mechanismen, die diesem Übergang zugrunde liegen, waren bisher weitgehend ungeklärt.

Ernst Lengyel, international anerkannter gynäkologischer Onkologe und translationaler Forscher aus Chicago, erklärt die Relevanz der Studie: „Für gynäkologische Onkologen ist metastasierter niedriggradiger seröser Eierstockkrebs eine der größten Herausforderungen in der Krebsbehandlung – die Patientinnen sind bei Ausbruch der Erkrankung noch jung und der Krebs ist resistent gegen Chemotherapien. Unser Ziel war es, einen klaren Überblick über das Fortschreiten und die Entwicklung dieser Tumore zu erstellen, um konkrete therapeutische Ansatzpunkte zu finden, die wir in klinischen Studien verfolgen können.“

Deep Visual Proteomics zur räumlichen Analyse des Tumors

Um diese Frage zu klären, schlossen sich Forschende aus der Forschungsgruppe von Matthias Mann, Pionier im Bereich der massenspektrometrie-basierten räumlichen Proteomik, mit dem Team um Professor Lengyel zusammen. Die Forschenden analysierten Gewebeproben von Patientinnen in verschiedenen Krankheitsstadien, von gutartigen serösen Borderline-Tumoren über potenzielle Zwischenstadien bis hin zu invasiven LGSC und deren Metastasen. Mithilfe der sogenannten Mikrodissektion – einer hochpräzisen Lasertechnik – extrahierten die Forschenden Tumorzellen und Zellen aus der Tumorumgebung. Durch maschinelles Lernen und ultrahochsensitiver Massenspektrometrie wurden Proteinsignaturen für jeden Zelltyp erstellt. Proteinsignaturen sind wiedererkennbare, spezifische Zusammenstellungen von Proteinen, die Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden biologischen Prozesse erlauben.

Dieser neuartige Ansatz, bekannt als Deep Visual Proteomics, erstellt molekulare Karten von Tausenden von Proteinen. Zur Komplementierung dieser Ergebnisse integrierte die Studie zum

ersten Mal räumliche Protein- und RNA-Analysen. Durch dieses Vorgehen konnten die Forschenden veränderte Signalwege im Tumorgewebe exakt lokalisieren und darauf Hinweise geben, wie die Tumorzellen mit ihrer Umgebung interagieren. Die Protein-Analysen gaben zudem Einblicke in den Übergang von nicht-invasiven zu invasiven Tumoren, und fanden frühe Indizien für einen bösartigen Verlauf in den Zwischenstadien, den so genannten mikropapillären Tumoren.

Matthias Mann sagt: „Diese Studie verdeutlicht die transformative Kraft der MS-basierten räumlichen Proteomik in der Krebsforschung. Durch die Kartierung tausender Proteine mit Einzelzellauflösung können wir nun verstehen, wie sich Tumore in ihrer Gewebeumgebung entwickeln. Diese molekulare Detailgenauigkeit eröffnet völlig neue Möglichkeiten für die Entwicklung gezielter Therapien, die auf den spezifischen Schwachstellen basieren, die wir bei den einzelnen Krebsarten entdecken.“

Durch die Kartierung tausender Proteine mit Einzelzellauflösung können wir nun verstehen, wie sich Tumore in ihrer Gewebeumgebung entwickeln.

Neue molekulare Akteure

Diese neue Technologie konnte nicht nur bisher unbekannte Mechanismen aufklären, sondern auch neue molekulare Akteure identifizieren, welche die Tumorentwicklung vorantreiben. Lisa Schweizer, Erstautorin und ehemalige Doktorandin am Max-Planck-Institut für Biochemie, erklärt: „Durch die hochauflösende Charakterisierung der Erkrankung konnten wir verfolgen, wie sich diese Tumore entlang eines Malignitätsgradienten, also dem Grad der Tumorbösartigkeit, entwickeln und mit ihrer Umgebung wechselwirken. Eines der auffälligsten Ergebnisse war das Vorhandensein von Proteinen, die normalerweise wichtige Funktionen im Zentralnervensystem haben. Das Protein NOVA2 war beispielsweise ausschließlich in der invasiven Form des Tumors und in seinen Metastasen vorhanden, während er in den gutartigen Tumoren vollständig fehlte. Dieses Protein könnte Teil eines molekularen „Schalters“ sein, der die Invasion der Tumorzellen antreibt.“

NOVA2 ist Teil eines Proteinpanels, die von den Forschern als neue Marker für das Fortschreiten von Tumoren identifiziert wurden. Um ihre Ergebnisse zu bestätigen, arbeiteten sie mit menschlichen Zellkulturen und erzeugten eine künstliche Umgebung für das Zellwachstum. Durch die Entfernung dieser Proteine aus den Zellen stellte das Team fest, dass sie die Fähigkeit der Tumorzellen, sich zu vermehren und in gesundes Gewebe einzudringen, erheblich mitbestimmen.

Neuer Therapieansatz für LGSC

Im Gegensatz zu den aggressiveren hochgradigen Eierstockkrebsarten wächst LGSC langsam, dringt jedoch tief in gesundes Gewebe ein, was häufig zu späten Rückfällen und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten führt. Aktuelle Chemotherapien zeigen bei LGSC-Patientinnen in der Regel nur minimale Ansprechraten. Bislang waren die molekularen Mechanismen, die die Entstehung dieser Krebsart vorantreiben, kaum bekannt, sodass Ärzten nur wenige alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

Anhand molekularer Daten aus ihren räumlichen Karten identifizierten die Forscher 16 potenzielle Wirkstoffziele und bewerteten deren therapeutische Wirkung in menschlichen Zellmodellen. Unter diesen testeten sie eine neuartige Kombinationstherapie: Milciclib in Kombination mit Mirvetuximab. Während Milciclib die Zellvermehrung hemmt, transportiert Mirvetuximab eine toxische Substanz gezielt zu Zellen, die das FOLR1-Protein auf ihrer Oberfläche exprimieren, und dient so als Zielmechanismus. In Mausmodellen reduzierte diese Behandlung die Tumormasse signifikant und bietet damit neue Hoffnung für Patientinnen mit einer chemoresistenten Erkrankung.

Lisa Schweizer fasst zusammen: „Obwohl noch klinische Studien erforderlich sind, um die Sicherheit und Wirksamkeit der vorgeschlagenen Therapie bei Patientinnen zu bewerten, stellen die Ergebnisse einen bedeutenden Fortschritt im Verständnis von LGSC dar. Über den Eierstockkrebs hinaus unterstreicht diese Arbeit das breitere Potenzial räumlicher Omics-Technologien für die Entschlüsselung komplexer Krankheitsökosysteme und die Entwicklung wirksamer Therapien.“

Glossar

Deep Visual Proteomics: eine Methode die 2022 in der Abteilung Mann entwickelt wurde. Die Methode kombiniert moderne Mikroskopie, maschinelles Lernen, Lasermikrodissektion und ultrasensitive Massenspektrometrie mit nachfolgenden bioinformatischen Analysen.

Massenspektrometrie: eine analytische Technik, die Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis trennt und misst, um chemische Substanzen oder Moleküle zu identifizieren und zu quantifizieren. Es handelt sich um eine grundlegende Technologie in der Proteomik, die die Identifizierung und Quantifizierung tausender Proteine in komplexen biologischen Proben ermöglicht.

Mikrodissektion: Mikroskopisches Verfahren, bei dem einzelne Zellen oder Zellgruppen mit einem Laser aus einem Gewebeschnitt herausgeschnitten werden.

Milciclib: Ein in der Erprobung befindliches orales Medikament, das Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs) hemmt. Diese Enzyme sind an der Regulierung des Zellzyklus beteiligt, und ihre Hemmung kann das Wachstum von Krebszellen verlangsamen oder stoppen.

Mirvetuximab: Ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das gezielt gegen Krebszellen wirkt, die das Protein Folatezeptor alpha (FOLR1) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Es transportiert einen zytotoxischen Wirkstoff direkt zu diesen Zellen und minimiert so die Schädigung des gesunden Gewebes.

Niedriggradiger seröser Krebs: kurz LGSC (engl. low-grade serous cancer), ist eine langsam wachsende, aber invasive Form des epithelialen Eierstockkrebses, die typischerweise jüngere Frauen betrifft. Im Gegensatz zum hochgradigen serösen Karzinom weist LGSC weniger genetische Mutationen auf, spricht schlecht auf eine Standard-Chemotherapie an und ist häufig mit früheren serösen Borderline-Tumoren assoziiert.

Proteinpanel: ist eine Sammlung mehrerer Proteine, die gemeinsam als Biomarker-Muster analysiert werden, um bestimmte Krankheiten zu erkennen, zu überwachen oder den Krankheitsverlauf einzuschätzen. Solche Panels werden häufig in der Diagnostik eingesetzt, um durch simultane Messung verschiedener Proteine aus einer Probe (z.B. Blut oder Plasma) aussagekräftige Befunde zu erhalten.

Proteom: die Gesamtheit aller Proteine in einem Lebewesen, einem Gewebe oder einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt. Das Proteom ist hoch dynamisch und reagiert auf die Anforderungen der Zelle, sowie auf Krankheiten oder Umwelteinflüsse.

Proteomik: die Erforschung des Proteoms

Seröse Borderline-Tumore: Nicht-invasive epitheliale Tumore des Eierstocks, die ein abnormales Zellwachstum aufweisen, aber nicht in das umliegende Gewebe eindringen können. Diese Tumore haben in der Regel eine günstige Prognose und sind oft durch eine Operation heilbar. Ein kleiner Prozentsatz kann jedoch im Laufe der Zeit zu einem niedriggradigen serösen Karzinom fortschreiten.

Originalveröffentlichung

Lisa Schweizer, Hilary A. Kenny, Rahul Krishnan, Lucy Kelliher, Agnes Bilecz, Janna Heide, Leonhard Donle, Aasa Shimizu, Andreas Metousis, Rachelle Mendoza, Thierry M. Nordmann, Sarah Rauch, Sabrina Richter, Yan Li, Florian A. Rosenberger, Maximilian T. Strauss, Katherine C. Kurnit, Marvin Thielert, Edwin Rodriguez, Johannes B. Müller-Reif, S. Diane Yamada, Fabian J. Theis, Andreas Mund, Ricardo R. Lastra, Matthias Mann, and Ernst Lengyel

Spatial proteo-transcriptomic profiling reveals the molecular landscape of borderline ovarian tumors and their invasive progression.

Cancer Cell

[Source](#)