

Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse und Ansätze zur Therapie von Lungenkarzinomen

Gemeinsam mit einem internationalen Forschungsteam hat DZL-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Silke Meiners Lungenkarzinome untersucht und herausgefunden, dass der Proteasom-Regulator PSME4 in diesen Tumoren hochreguliert ist. Ihre wissenschaftlichen Erkenntnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der zellulären Proteasom-Aktivität und einem fehlenden Ansprechen auf eine Immuntherapie bei der Behandlung von Lungenkrebs.

DZL-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Silke Meiners hat zusammen mit Prof. Yifat Merbl vom Weizmann Institute of Science, Israel, und einem internationalen Forschungsteam eine Studie im Wissenschaftsjournal *Nature Cancer* veröffentlicht, in welcher der Zusammenhang zwischen der molekularen Zusammensetzung des Proteasomkomplexes und dem Ansprechen auf eine Immuntherapie bei Krebspatienten untersucht wurde. Dafür überprüften die Forschenden Proben von hunderten Patienten mit Blasen-, Lungen-, Melanom- und Nierenkrebs und fanden heraus, dass die Proteasomkomposition bei verschiedenen Krebsarten sowie zwischen verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich sein kann.

Die Immuntherapie ist eine Methode, die das körpereigene Immunsystem nutzt, um Tumore zu bekämpfen. Sie hat die Behandlungsmöglichkeiten bei Krebs revolutioniert. Jedoch sprechen nicht alle Patienten auf die verwendeten Medikamente an, und Krebszellen können Resistenzen entwickeln, wodurch sie der Zerstörung durch das Immunsystem trotz Therapie entkommen. Die Mechanismen, die der Resistenz bei vielen Patienten zugrunde liegen, sind nach wie vor kaum verstanden. Aus diesem Grund hat sich das Team um Silke Meiners mit der Frage beschäftigt, ob und wie sich die Unterschiedlichkeit des Proteasomkomplexes bei verschiedenen Patienten auf das Fortschreiten des Tumors und das Ansprechen auf eine Immuntherapie auswirkt.

Proteasome sind in den Zellen für den Proteinabbau verantwortlich

Das menschliche Immunsystem schützt uns nicht nur vor Infektionen, sondern hat auch Funktionen, die uns vor Krebs bewahren. An diesen Mechanismen sind die sogenannten Proteasome beteiligt. Dies sind zelluläre Komplexe, die für den Abbau von Proteinen innerhalb der Zelle zuständig sind. Darüber hinaus sind Proteasome an der Antigenverarbeitung, der Antigenpräsentation, verschiedenen Entzündungssignalwegen und der Aktivierung von Immunzellen beteiligt. Die Forschenden konnten zeigen, dass die Zusammensetzung des Proteasomkomplexes bei verschiedenen Krebsarten stark variiert und sich auf die Interaktionen zwischen Tumor und Immunsystem sowie auf die Tumormikroumgebung, also das unmittelbare Umfeld eines Tumors, auswirkt. Durch die Erstellung von Abbau-Profilen von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomproben haben die Wissenschaftler herausgefunden, dass der Proteasom-Regulator PSME4 in Tumoren hochreguliert ist. Dadurch wird die Proteasom-Aktivität verändert, und die präsentierte Antigen-Vielfalt wird abgeschwächt, was mit einem fehlenden Ansprechen auf eine Immuntherapie zusammenhängt. So kann die Vielfalt der Proteasomzusammensetzung zwischen verschiedenen Patienten und bei unterschiedlichen Krebsarten als ein wichtiger Faktor angesehen werden, der die Immunität des Tumors und das individuelle Ansprechen auf eine Immuntherapie bestimmt. Ein besseres Verständnis über diese Unterschiedlichkeit ist von klinischer Bedeutung, da dieses Wissen

der Präzisionsonkologie dabei helfen kann, Krebswachstumsstellen zu bekämpfen und die gezielte Wirkung einer Immuntherapie zu verbessern.

Originalpublikation:

Javitt A, Shmueli MD, Kramer MP, Kolodziejczyk AA, Cohen IJ, Radomir L, Sheban D, Kamer I, Litchfield K, Bab-Dinitz E, Zadok O, Neiens V, Ulman A, Wolf-Levy H, Eisenberg-Lerner A, Kacen A, Alon M, Régo AT, Stacher-Priehse E, Lindner M, Koch I, Bar J, Swanton C, Samuels Y, Levin Y, da Fonseca PCA, Elinav E, Friedman N, Meiners S, Merbl Y. [The proteasome regulator PSME4 modulates proteasome activity and antigen diversity to abrogate antitumor immunity in NSCLC](#). Nat Cancer. 2023 May;4(5):629-647. doi: 10.1038/s43018-023-00557-4. Epub 2023 May 22. PMID: 37217651.