

## Tiroler ForscherInnen entschlüsseln Resistenzentwicklung in Krebsimmuntherapie

- **Tumorentwicklung im Visier**
- **Therapiebedingte Homogenisierung der Tumoren führt zu Therapieresistenz**
- **Erkenntnis ermöglicht Therapieanpassung**

**Für zehn bis zwanzig Prozent der KrebspatientInnen ist die Immuntherapie ein Erfolg: Wirksame Medikamente unterstützen das eigene Immunsystem, sich gegen den Tumor zu richten und den Krebs zu heilen. Aktuelle Daten zeigen allerdings, dass ein Teil dieser PatientInnen nach ein bis zwei Jahren Resistenzen gegen die Behandlung entwickelt. Ein Tiroler Forschungsteam liefert nun eine erste Erklärung für diesen ungünstigen Verlauf und damit Anhaltspunkte für die Optimierung der Immuntherapie.**

*Innsbruck, 16.01.2018:* Krebs ist ein komplexes Geschehen. Die Zellen eines Tumors entwickeln sich je nach Entstehungsort, genetischer Anlage und Tumormikroumgebung sehr unterschiedlich und besitzen zahlreiche Mutationen. Diese Heterogenität ein und desselben Tumors ist derzeit ein „hot topic“ in der Krebsforschung. Eine gemeinsame Forschungsarbeit zweier Teams aus den Bereichen Bioinformatik und Zellgenetik der Medizin Uni Innsbruck liefert nun eine wegweisende Erkenntnis zu diesem Thema. Das renommierte Magazin *Nature Communications* berichtet.

### **Heterogene versus homogene Tumorentwicklung**

„Die Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem ist höchst differenziert und komplex und benötigt noch viel Aufklärungsarbeit“, weiß Zlatko Trajanoski, führender Bioinformatiker am Biozentrum der Medizin Uni Innsbruck. Mit seinem Team gehört er weltweit zu einer der wenigen Gruppen, die aus bioinformatischen Analysen zielgerichtete Informationen für die Krebsimmuntherapie liefern können. Gemeinsam mit dem Team um Gottfried Baier, einem der Pioniere der Krebsimmuntherapie und Leiter der Sektion für Zellgenetik an der Medizin Uni Innsbruck, konnten die ForscherInnen nun mittels immunologischer und genetischer Methoden belegen, dass Tumoren im Verlauf der Immuntherapie genetisch homogener werden. In weiterer Folge werden die Tumorzellen vom Immunsystem nicht erkannt und die Tumoren fangen wieder an zu wachsen.

„Im Rahmen der Immuntherapie erfolgt eine sogenannte Immuneditierung, das heißt, Tumorzellen mit gewissen Mutationen werden eliminiert, wodurch die genetische Heterogenität des Tumors verkleinert wird“, erklärt Trajanoski die neue Erkenntnis, die nur anhand eines vom Team um Zellgenetiker Gottfried Baier etablierten Mausmodells für Dickdarmkrebs erbracht werden konnte.

### **Umfangreiche Methodik**

Mit einem Mausmodell, bei dem bestimmte Immunzelltypen nicht vorhanden sind, kann der Einfluss des Immunsystems gut von genetischen Einwirkungen differenziert werden. So zeigte sich, dass die Tumorentwicklung im Mausmodell neutral verläuft, also ohne positive oder negative Selektion und nicht - wie in Lehrbüchern dargestellt - darwinistischen Prinzipien folgt, wonach durch Selektion nur die fittesten Mutationen überleben. Mit humanen Gewebeproben wäre eine solche Analyse

ungleich schwieriger gewesen, da man die Untersuchungen zu vielen verschiedenen Zeitpunkten hätte durchführen müssen. Eine weitere Bestätigung dieser Beobachtung ergab sich außerdem anhand von Daten eines Melanom-Patienten, mit denen sich die gleiche homogene Tumorentwicklung wie im Mausmodell nachweisen ließ.

Die Erkenntnisse der Innsbrucker Forschungsarbeit basieren auf einer bemerkenswert umfassenden Methodik mit Next Generation Sequencing-Technologie, immunologischer Charakterisierung und bioinformatischen Analysen und sind richtungsweisend. „Um das Verständnis für die zahlreichen Tumorinteraktivitäten zu erhöhen, müssen neben den genomischen immer auch die immunologischen Parameter untersucht werden“, betont Trajanoski.

### **Implikation für Diagnose und Therapie**

Schon die Selektion jener Immuntherapien, die direkt auf die individuellen Tumormutationen einzelner PatientInnen abzielen, stellt eine besondere Herausforderung dar, die der Unterstützung durch die Bioinformatik bedarf. „Um nun auch Resistenzentwicklungen prognostizieren zu können, sollte eine umfassende Analyse der Tumorprobe auf deren genetische Heterogenität erfolgen, die schließlich eine Anpassung der Therapie hinsichtlich Dosierung und Zeitmanagement erlauben würde“, schlagen die Innsbrucker WissenschaftlerInnen um Zlatko Trajanoski vor.

**Link zur Forschungsarbeit:** <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02424-0>

**Pressebild zum Herunterladen:** <https://www.i-med.ac.at/pr/presse/2018/02.html>

### **Medienkontakt:**

Mag.<sup>a</sup> Doris Heidegger

Öffentlichkeitsarbeit Medizinische Universität Innsbruck

Innrain 52, 6020 Innsbruck, Austria

Telefon: +43 512 9003 70083, Mobil: +43 676 8716 72083

[public-relations@i-med.ac.at](mailto:public-relations@i-med.ac.at), [www.i-med.ac.at](http://www.i-med.ac.at)