

Was Melanome gegen Krebstherapie resistent macht

Beim schwarzen Hautkrebs geht die Wirkung einer zielgerichteten Behandlung in vielen Fällen wieder verloren. Ein Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Lukas Sommer von der Universität Zürich hat nun herausgefunden, dass ein Faktor im Sekret der Tumorzellen für die Resistenz verantwortlich ist. Diese Erkenntnisse könnten den Weg für wirksamere Therapien ebnen. Die Wilhelm Sander-Stiftung förderte das Projekt mit 280.000 €.

Eine der aggressivsten Krebsarten ist nach wie vor das metastasierende Melanom, auch schwarzer Hautkrebs genannt. Zwar gibt es wirksame, neue Medikamente dagegen – doch bei vielen Patientinnen und Patienten sind die Tumore entweder von Anfang an resistent oder werden es dann im Laufe der Behandlung.

„Deshalb ist es entscheidend, den Mechanismus der Resistenzbildung beim Melanom zu verstehen“, sagt Lukas Sommer, Professor für Stammzellbiologie am Anatomischen Institut der Universität Zürich (UZH). Eine Studie unter seiner Leitung hat nun einen Mechanismus identifiziert, der die Wirkung der Therapie blockiert. Das Ergebnis liefert neue Ideen für Therapien zur Unterdrückung der Resistenzbildung. Das Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Mitch Levesque und Reinhard Dummer vom Universitätsspital Zürich (USZ) durchgeführt.

Resistente und nicht-resistente Tumorzellen im Vergleich

Für ihre Untersuchung nutzte das Team eine innovative Feinnadelbiopsie, bei der vor und während einer Therapie Zellen aus dem Tumor entnommen und einzeln analysiert wurden. Dafür stellten sich Patientinnen und Patienten mit schwarzem Hautkrebs zur Verfügung, die sich einer sogenannten zielgerichteten Krebstherapie unterzogen, bei der Signalwege für die Tumorbildung blockiert werden.

„Wichtig war dabei, dass einige der Tumore auf die Therapie ansprachen, während andere eine Resistenz aufwiesen“, sagt Sommer. So konnte das Team den Stoffwechsel und die Umgebung von resistenten und nicht-resistenten Tumorzellen miteinander vergleichen und nach signifikanten Unterschieden suchen.

Wechselwirkung zwischen Tumorfaktor und Immunzellen

Eine der wichtigsten Erkenntnisse betraf das Gen POSTN: Es kodiert für einen sekretierten Faktor, der bei resistenten Tumoren eine wichtige Rolle spielt. Tatsächlich wiesen die Tumore von Patientinnen und Patienten, bei denen die Krankheit trotz Behandlung schnell voranschritt, einen erhöhten POSTN-Spiegel auf. Diese Tumore enthielten in ihrer Mikroumgebung auch eine erhöhte Anzahl einer bestimmten Art von Makrophagen – ein Subtyp von Immunzellen, der die Krebsentstehung begünstigt.

In einer Reihe weiterer Experimente – sowohl mit menschlichen Krebszellen als auch mit Mäusen – konnten die Forschenden zeigen, wie das Zusammenspiel von erhöhtem POSTN-Faktor und diesem Makrophagentyp die Resistenz auslöst: Der POSTN-Faktor bindet an Rezeptoren auf der Oberfläche der Makrophagen und verändert diese so, dass sie die Melanomzellen vor dem Absterben durch das

Krebsmedikament schützen. „Dadurch kann die zielgerichtete Therapie ihre Wirkung nicht mehr entfalten“, so Sommer.

Ohne krebsfördernde Makrophagen keine Resistenzen

Das Team sieht in diesen Mechanismus einen vielversprechenden Ansatzpunkt. „Die Studie unterstreicht das Potenzial, gezielt bestimmte Typen von Makrophagen in der Mikroumgebung des Tumors zu bekämpfen, um Resistenzen zu überwinden“, sagt Sommer. „In Kombination mit bereits bekannten Therapien könnte dies den Behandlungserfolg für Melanompatientinnen- und patienten deutlich verbessern.“

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Partnerin der Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit 280.000 € über zwei Förderperioden unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 280 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Stiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Originalpublikation:

Jelena Vasilevska et al. Monitoring melanoma patients on treatment reveals a distinct macrophage population driving targeted therapy resistance. Cell Reports Medicine. 27 June 2024. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101611