

Wasser in der Brust – neue Erkenntnisse zum Pleuraerguss

Vor allem Lungenkrebspatienten leiden an malignem Pleuraerguss, bei dem sich Flüssigkeit zwischen Lungen- und Rippenfell ansammelt. Forscherinnen und Forscher am Helmholtz Zentrum München, Partner im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), hatten vergangenes Jahr einen neuen Mechanismus entdeckt, wie es dazu kommt. Die aktuelle Arbeit in ‚Nature Communications‘ verfeinert das mechanistische Bild weiter. Ein maligner Pleuraerguss (MPE) tritt häufig bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Brust- beziehungsweise Lungenkrebs auf. Dabei handelt es sich um eine übermäßige Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb zwischen Lungen- und Rippenfell, begleitet von bösartigen Zellen. Die Lunge ist von Flüssigkeit umgeben, was unter anderem zu Atemnot und Brustschmerzen (bis hin zum Tod) führen kann.

„Nach wie vor ist die Ursache nicht vollends verstanden, was die Suche nach geeigneten Therapien erschwert“, erklärt Prof. Dr. Georgios Stathopoulos, Arbeitsgruppenleiter am Institut für Lungenbiologie (ILBD) und Comprehensive Pneumology Center (CPC) am Helmholtz Zentrum München. „Allerdings sind wir auf diesem Weg nun ein gutes Stück weitergekommen.“

In der aktuellen Arbeit baute das Team auf Erkenntnissen auf, die sie im Mai 2017 ebenfalls in ‚Nature Communications‘ publiziert hatten. „Damals konnten wir zeigen, dass Krebszellen mit einer bösartigen Mutation im KRAS-Gen* den Pleuraerguss auslösen“, so Dr. Antonia Marazioti, Erstautorin vom Labor für Molecular Respiratory Carcinogenesis der Universität Patras in Griechenland, welches Georgios Stathopoulos in enger Vernetzung mit seiner ILBD/CPC-Tätigkeit am Helmholtz Zentrum München ebenfalls leitet.

Dieses Wissen konnten die Autoren nun erweitern. „Unsere Versuche zeigen, dass in den mutierten Krebszellen durch Entzündungsbotenstoffe des Immunsystems – vor allem das sogenannte Interleukin-1 β – ein Signalweg aktiviert wird, der langfristig den Pleuraerguss auslösen kann“, erklärt Stathopoulos. Bei dem Signalweg spielt das Molekül IKK α ** eine entscheidende Rolle, indem es wiederum weitere Botenstoffe (CXCL1) aussendet, die zu einer starken Entzündungsreaktion führen (siehe Grafik). „In der Folge wandern Immunzellen über die Milz in die Pleurahöhle ein und verursachen dort die Flüssigkeitsansammlung“, erklärt der Lungenkrebsexperte.

Doppelt hemmt besser

Um zu überprüfen, inwieweit die Ergebnisse künftig auch für die Therapie relevant sein könnten, versuchten die Forscher den entdeckten Signalweg im Versuchsmodell von zwei Seiten zu unterbinden. Dazu setzten sie sowohl einen Hemmstoff für KRAS, als auch für IKK α ein. „Tatsächlich ließ sich durch diese Doppelstrategie sowohl das Auftreten, als auch das Voranschreiten eines MPE signifikant reduzieren“, beschreibt Stathopoulos die Ergebnisse. Auch ließen sich so Resistenzen gegen eine Einzelbehandlung reduzieren.

„Fast zwei Drittel aller MPEs sind die Folge einer Lungenkrebserkrankung. Angesichts der nach wie vor zahlreichen Raucher sind entsprechende Therapien dringend nötig“, so Georgios Stathopoulos. „Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass Medikamente gegen den von uns gefundenen Mechanismus eine Therapieoption werden könnten. Hier wollen wir künftig weiter in die Tiefe gehen und die Ergebnisse zusammen mit der Asklepios Klinik in Gauting auch im translationalen Ansatz an

Lungentumorpatienten weiter bestätigen.“

Weitere Informationen

* KRAS ist bekannt dafür, eine entscheidende Rolle für das Wachstum verschiedener bösartiger Tumoren zu besitzen.

** IKK α steht für inhibitor of nuclear factor- κ B kinase α

Hintergrund:

Die Koautoren Malamati Vreka und Georgia A. Giotopoulou sind Doktoranden in der CPC Research School und Teilnehmer am Doktoranden-Ausbildungsprogramms Helmholtz Graduate School Environmental Health, kurz [HELENA](#).

Original-Publikation:

Marazioti, A. et al. (2018): [Myeloid-derived Interleukin-1 \$\beta\$ drives oncogenic KRAS-NF- \$\kappa\$ B addiction in malignant pleural effusion](#). Nature Communications, DOI: 10.1038/s41467-018-03051-z

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.300 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 18 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören.

Das [Institut für Lungenbiologie](#) (iLBD) gehört dem Comprehensive Pneumology Center (CPC) an, einem Zusammenschluss des Helmholtz Zentrums München mit dem Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München und den Asklepios Fachkliniken München-Gauting. Ziel des CPC ist die Erforschung chronischer Lungenerkrankungen, um neue diagnostische und therapeutische Strategien zu entwickeln. Das iLBD führt mit der Untersuchung zellulärer, molekularer und immunologischer Mechanismen von Lungenerkrankungen den Schwerpunkt der experimentellen Pneumologie an. Das CPC ist ein Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL).

Das [Deutsche Zentrum für Lungenforschung](#) (DZL) ist ein nationaler Verbund, der Experten auf dem Gebiet der Lungenforschung bündelt und Grundlagenforschung, Epidemiologie und klinische Anwendung verzahnt. Standorte sind Borstel/Lübeck/Kiel/Großhansdorf, Gießen/Marburg/Bad Nauheim, Hannover, Heidelberg und München. Ziel des DZL ist es, über einen neuartigen, integrativen Forschungsansatz Antworten auf offene Fragen in der Erforschung von Lungenerkrankungen zu finden und damit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung von Prävention, Diagnose und Therapie zu leisten.