

Wie ein Signalmolekül den klinischen Verlauf von Eierstockkrebs beeinflusst: Forscher entdecken neuen Zusammenhang

Eierstockkrebs ist die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen, vor allem weil er in der Regel spät entdeckt wird, früh in den Bauchraum metastasiert und die verfügbaren therapeutischen Wirkstoffe meist nur vorübergehend wirken. Neue Therapieansätze sind daher dringend erforderlich. In einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt hat eine Marburger Forscherallianz jetzt ein Signalmolekül im Bauchwasser der Betroffenen entdeckt, das im Zusammenhang mit einem kurzen rückfallfreien Überleben steht und die Immunzellen in der Tumormikroumgebung hemmt. Die zugrundeliegenden molekularen Veränderungen liefern eine Basis für die Entwicklung neuer Therapieoptionen.

Eierstockkrebs ([Ovarialkarzinom](#)) wird in der Regel erst spät entdeckt, bildet schon früh [Metastasen](#) im Bauchraum und die verfügbaren therapeutischen Wirkstoffe sind meist nicht dauerhaft wirksam. Daher ist das [Ovarialkarzinom](#) bei Frauen nach wie vor die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache und neue Ansatzpunkte für verbesserte Therapien werden dringend benötigt.

Ovarialkarzinome sind zudem häufig von einem malignen Bauchwasser ([Aszites](#)) begleitet, das tumorfördernde Signalmoleküle enthält. Wie diese Signalmoleküle den klinischen Verlauf des Eierstockkrebses beeinflussen, haben jetzt Wissenschaftler* um PD Dr. Sabine Müller-Brüsselbach, Arbeitsgruppenleiterin am Institut für [Molekularbiologie](#) und Tumorforschung (IMT) der Philipps-Universität Marburg, sowie Dr. Silke Reinartz und Prof. Dr. Uwe Wagner von der Marburger Klinik für [Gynäkologie](#), gynäkologische Endokrinologie und [Onkologie](#) untersucht. Ziel der Arbeiten des Forscherteams war es, eine Basis für neue prognostische und therapeutische Ansätze für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zu entwickeln.

Der Einfluss der Tumormikroumgebung

Es ist heute unzweifelhaft, dass Tumore nur dann wachsen und metastasieren können, wenn Tumorzellen in ihrer Aktivität durch umliegende normale Zellen unterstützt werden. Hierzu zählen in erster Linie Immunzellen sowie Zellen des Bindegewebes. Die so entstehende Tumormikroumgebung beeinflusst auch den klinischen Verlauf und das Überleben in entscheidender Weise. Beim Ovarialkarzinom ist der [maligne Aszites](#) ein besonders relevanter Teil der Tumormikroumgebung (Worzfeld et al., 2017, Front Oncol.; Reinartz et al., 2019, Mol Oncol.). Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Fresszellen des Immunsystems (Makrophagen), die über Signalmoleküle in der Tumormikroumgebung „umerzogen“ werden und als Folge die Tumorzellen nicht mehr eliminieren, sondern in ihrer Bösartigkeit fördern.

Im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung über zwei Jahre geförderten Forschungsprojektes machten die Marburger Forscher eine wichtige Entdeckung: „Wir konnten eine bestimmte Fettsäure (Arachidonsäure) im Aszites der Patientinnen mit deren rückfallfreiem Überleben in Zusammenhang bringen (siehe Abbildung) und zudem nachweisen, dass Arachidonsäure als Signalmolekül wirkt, welches die Aktivität der Makrophagen hemmt“, erklärt Sabine Müller-Brüsselbach die wichtigsten

Befunde ihrer Untersuchungen. Demnach gelangt Arachidonsäure in die Makrophagen und führt dort zu Modifikationen spezifischer Proteine (Phosphorylierung), die unter anderem deren Fressaktivität regulieren. Diese Forschungsergebnisse wurden am 01.01.2021 im renommierten Journal Theranostics veröffentlicht. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass es pharmakologische Wirkstoffe gibt, die solche Veränderungen verhindern können. Ob diese Wirkstoffe auch die für die Makrophagen und den Krankheitsverlauf negative Wirkung der Arachidonsäure unterbinden können, untersuchen die Wissenschaftler in aktuell laufenden Arbeiten.

Erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschern und Klinikern

Die Forschungsergebnisse der Marburger Forscher sind insbesondere das Resultat einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen dem Institut für [Molekularbiologie](#) und Tumorforschung und der Klinik für [Gynäkologie](#), deren Laboratorien im Zentrum für [Tumor-](#) und Immunbiologie (ZTI) unmittelbar benachbart sind. Das Team entwickelte ein erfolgreiches Konzept für eine enge Verzahnung von Klinik und Forschung. Konkret: Bei der Operation wird der Aszites mit Einverständnis der Patientin entnommen und in die Forschungslaboratorien am ZTI übermittelt, dort aufgearbeitet und detaillierten Analysen unterzogen. Der Aszites ist besonders wertvoll als Untersuchungsmaterial, da er sehr viele [Tumor-](#) und Immunzellen enthält und so Forschungsarbeiten mit einem direkten klinischen Bezug ermöglicht. „Ein herausragendes Beispiel fachübergreifender Zusammenarbeit zwischen klinischen und grundlagenorientierten Forschern“, betont Sabine Müller-Brüsselbach.

Nicht zuletzt aufgrund der Erfolge der dieser Arbeiten realisieren die Forscherinnen und Forscher am Marburger ZTI zur Zeit ein wichtiges infrastrukturelles Projekt: „Als Beitrag hin zu einer personalisierten Medizin arbeiten wir am Aufbau einer Bio- und Datenbank speziell für Tumorzellen, Immunzellen und andere Bestandteile des Aszites von Ovarialkarzinom-Patientinnen“, sagt Prof. Dr. Rolf Müller, Leiter des ZTI. Diese Bio- und Datenbank ist weltweit einmalig und von allen beteiligten Kooperationspartnern online abrufbar. Sie erfasst alle relevanten experimentellen Labordaten sowie Patientendaten einschließlich klinischer Verläufe in anonymisierter Form.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Partner innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt mit rund 130.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt rund 245 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Originalpublikation:

Dietze R, Hammoud MK., Gómez-Serrano M, Unger A, Bieringer T, Finkernagel F, Sokol AM, Nist A, Stiewe T, Reinartz S, Ponath V, Preußer C, Pogge von Strandmann E, Müller-Brüsselbach S, Graumann J, Müller R. Phosphoproteomics identify arachidonic-acid-regulated signal transduction pathways modulating macrophage functions with implications for ovarian cancer. Theranostics 2021; 11(3): 1377-1395. doi: 10.7150/thno.52442.

<https://www.thno.org/v11p1377.htm>

Reinartz S, Lieber S, Pesek J, Brandt DT, Asafova A, Finkernagel F, Watzer B, Nockher WA, Nist A, Stiewe T, Jansen JM, Wagner U, Konzer A, Graumann J, Grosse R, Worzfeld T, Müller-Brüsselbach S,

Müller R. Cell type-selective pathways and clinical associations of lysophosphatidic acid biosynthesis and signaling in the ovarian cancer microenvironment. *Mol Oncol*. 2019 Feb;13(2):185-201. doi: 10.1002/1878-0261.12396. Epub 2018 Nov 15.

<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1878-0261.12396>

Worzfeld T, Pogge von Strandmann E, Huber M, Adhikary T, Wagner U, Reinartz S, Müller R. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2017 Feb 22;7:24. doi: 10.3389/fonc.2017.00024.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00024/full>

Weitere Informationen:

<https://www.wilhelm-sander-stiftung.de/>

http://www.imt.uni-marburg.de/mueller/research_OvCa.php

<https://www.ovara.net/>

<http://www.uni-marburg.de/de/aktuelles/news/2021/wie-ein-signalmolekuel-den-klin...>