



Möglicher Marker für den Erfolg der Immuntherapie bei Lungenkrebs identifiziert

(Wien, 08-07-2021) Lungenkrebs ist die Krebs-Art mit der höchsten Sterblichkeitsrate, insbesondere für PatientInnen mit onkogenen Mutationen im KRAS Gen sind die Behandlungsmöglichkeiten äußerst limitiert. Die große Hoffnung war die Zulassung der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und in der Tat sprechen einige PatientInnen auf diese Therapie sehr gut an, während sie bei anderen allerdings vollkommen wirkungslos ist. In einem soeben in „Science Translational Medicine“ erschienenen Paper identifizierte eine Forschungsgruppe der MedUni Wien unter Leitung von Herwig Moll (Zentrum für Physiologie und Pharmakologie) einen möglichen Marker für den Erfolg der Immuntherapie bei LungenkrebspatientInnen, und klärte die zugrundeliegenden molekularen Vorgänge auf.

KRAS ist ein monomeres G-Protein, das eine entscheidende Bedeutung beim Wachstum von bösartigen Tumoren besitzt. KRAS mutierte Lungenkarzinome entstehen häufig in chronisch entzündeten Lungen, besonders bei starken RaucherInnen. Die Entzündungsvorgänge fördern das Wachstum der Tumorzellen. Die Forschungsgruppe konnte nun zeigen, dass diese bösartigen Zellen häufig das im Körper selbst gebildete, stark entzündungshemmende Protein A20 nur in geringen Mengen produzieren und dass die Lebenserwartung der PatientInnen in direkter Beziehung mit der Expression dieses Proteins steht. Moll erklärt: „Sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell führt der Verlust von A20 zu einer Verringerung der Tumor-Immunüberwachung. Tumorzellen mit geringen Mengen an A20 können sich der Erkennung durch das körpereigene Immunsystem entziehen.“ Die Folge ist ein deutlich schnelleres Tumorwachstum.

Im Rahmen dieser von der Initiative Krebsforschung der MedUni Wien mitfinanzierten und mit dem Comprehensive Cancer Center Vienna assoziierten Studie fand das Forschungsteam auch heraus, dass dafür hauptsächlich eine erhöhte Sensitivität der Tumorzellen gegenüber dem immunmodulierenden Zytokin Interferon Gamma verantwortlich ist. Außerdem sprachen die Tumorzellen mit verringertem A20 besonders gut auf Immuncheckpoint-Inhibitoren an, ebenso wie PatientInnen, die an Melanomen (Hautkrebs) mit ähnlicher Genexpressionsstruktur leiden.

„Wir konnten mit A20 einen bisher unbekanntem Tumorsuppressor bei Lungenkrebs entdecken, dessen Verlust als Immuncheckpoint zur Entwicklung dieser bösartigen Krankheit beiträgt“, erklärt Co-Autor Emilio Casanova vom Institut für Pharmakologie. Nachdem PatientInnen mit wenig A20-Expression nur wenige tumorbekämpfenden Immunzellen vorweisen und im fortgeschrittenen Stadium dementsprechend wenig vom wichtigen Immuncheckpoint-Molekül PD-L1 exprimieren, könnten diese PatientInnen von gegen PD-L1



gerichteten Immuntherapien ausgeschlossen werden. Denn die Stärke der Expression dieses Moleküls gilt derzeit als Entscheidungshilfe, ob sie eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen oder nicht. „Basierend auf unseren Resultaten und der verfügbaren Daten von Melanoma-PatientInnen sind wir überzeugt, dass wir eine Gruppe von LungenkrebspatientInnen identifiziert haben, die sehr wohl von dieser Immuntherapie profitieren würde. Der Ausschluss von solch einer Therapie würde die Überlebensrate der Betroffenen deutlich verringern.“

In einer weiteren Studie möchten die ForscherInnen herausfinden, ob man die Expression von A20 in den Tumorzellen gezielt manipulieren kann, um die Wirkung von Immuntherapien noch zu verstärken. „Dennoch ist das Rauchen der am einfachsten vermeidbare Risikofaktor für Lungenkrebs. Daher sollten einerseits Gesetze unterstützt werden, die die breite Masse vor dem schädlichen Einatmen von Rauch schützen, aber auch an die Eigenverantwortung appelliert werden, um das Rauchen ganz bleiben zu lassen“, sagt Moll. Nichtsdestotrotz ist es wichtig, so der MedUni Wien-Experte, dass an weiteren Therapieansätzen geforscht wird, um die Lebensqualität und Überlebensprognose Betroffener zu verbessern.

Service: Science Translational Medicine

“Downregulation of A20 promotes immune escape of lung adenocarcinomas.” K. Breitenecker, M. Homolya, A. C. Luca, V. Lang, C. Trenk, G. Petroczi, J. Mohrherr, J. Horvath, S. Moritsch, L. Haas, M. Kurnaeva, R. Eferl, D. Stoiber, R. Moriggl, M. Bilban, A. C. Obenauf, C. Ferran, B. Dome, V. Laszlo, B. Györfly, K. Dezso, J. Moldvay, E. Casanova, H. P. Moll.

DOI: <https://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.abc3911>.

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.