

## Ferroptose ermöglicht Immuntherapien zur Bekämpfung von Lebertumoren und Lebermetastasen.

Forschende des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt am Main haben gemeinsam mit dem Universitätsklinikum und der Goethe-Universität Frankfurt eine neue Kombinationstherapie zur Verstärkung der Anti-Tumor-Immuntherapie bei Leberkrebs und Lebermetastasen identifiziert.

Im letzten Jahrzehnt sind Immuntherapien in das Portfolio für die Krebsbekämpfung aufgenommen worden. Bei einigen Tumoren sind Immun-Checkpoint-Blockaden inzwischen Teil der Standardtherapie. Bei anderen Krebsarten, wie z. B. Leberkrebs, ist das Ansprechen auf die Immun-Checkpoint-Blockade leider gering.

Ein Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Florian Greten hat eine Entdeckung gemacht, die einen Schritt zu einer Lösung darstellt, um Leberkrebs für eine Immuntherapie empfänglich zu machen. Sie fanden heraus, dass in Krebszellen Ferroptose - eine eisenabhängige Form des Zelltods - in präklinischen Modellen eine Aktivierung der tumorbekämpfenden T-Zellen auslöst. Allerdings werden die tumorbekämpfenden T-Zellen in ferroptotischen Tumoren durch zwei unabhängige Mechanismen wiederum inaktiviert. Einerseits unterdrücken Zellen, die als *myeloid derived suppressive cells* bezeichnet werden, die tumorbekämpfenden T-Zellen. Andererseits schirmen sich die Tumorzellen mit dem Immun-Checkpoint-Rezeptor PD-L1 gegen die T-Zellen ab. So gelang es dem Team zu zeigen, dass in einem präklinischen Modell eine Tripletherapie bestehend aus einer Substanz, die Ferroptose induziert kombiniert mit der gleichzeitigen Gabe eines Immun-Checkpoint-Blockers sowie einem Inhibitor der Rekrutierung von myeloischen Suppressionszellen verhindert, das Wachstum des hepatozellulären Karzinoms erheblich reduziert.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchten daraufhin, ob diese Kombinationstherapie auch bei anderen Krebsarten wie dem kolorektalen Karzinom wirksam ist. Obwohl die Kombinationstherapie keine Wirkung auf Darmkrebs am primären Entstehungsort hatte, verringerte sie in präklinischen Modellen die Anzahl der Metastasen vom Darmkrebs in der Leber. Auf Grundlage dieser Beobachtung stellten die Forschenden fest, dass die Wirkung der Kombinationstherapie auf die Tumorzellen von der Mikroumgebung der Leber und nicht vom Ursprung des Krebses abhängt; d.h. nicht die Art der Krebszelle selbst, sondern ihr Ort sind ausschlaggebend.

Dr. Claire Conche, eine der Erstautorinnen der nun publizierten Studie, erklärt: "Mit dieser neuen Kombinationstherapie greifen wir das Immunsystem von drei Seiten an. Zunächst machen wir die tumorbekämpfenden T-Zellen reaktiv gegenüber den Tumorzellen. Dann beseitigen wir die Hindernisse, denen die tumorbekämpfenden T-Zellen gegenüberstehen, die Suppressionszellen und die Abschirmung durch PD-L1." Prof. Fabian Finkelmeier, der zweite Erstautor vom Universitätsklinikum meint: „Die Tatsache, dass die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung von der Mikroumgebung der Leber abhängt, deutet darauf hin, dass die Kombinationstherapie möglicherweise bei Lebermetastasen jeder Krebsart wirksam sein könnte."

Prof. Florian Greten, Direktor des Georg-Speyer-Hauses und Sprecher des LOEWE-Zentrums Frankfurt Cancer Institute, erklärt: "Die Studie unterstreicht die entscheidende Rolle des Tumormikromilieus in der Krebstherapie. Wir haben uns hier auf das Immunkompartiment des Tumormikromilieus fokussiert und darauf, wie man das Immunsystem in Richtung einer starken Anti-Tumor-Antwort modulieren kann. Unsere Daten in präklinischen Modellen sind ermutigend für die Verbesserung der Immuntherapie-Optionen für Betroffene mit hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen."

**Publikation:** Conche et. al. *Combining ferroptosis induction with MDSC blockade renders primary tumours and metastases in liver sensitive to immune checkpoint blockade.* Gut, 2023.

<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327909>

### Weitere Informationen

Prof. Dr. Florian R. Greten

Georg-Speyer-Haus  
Institut für Tumorbiologie und experimentelle Therapie / Goethe-Universität Frankfurt  
Tel. +49 (0)69 63395-232

[Greten@gsh.uni-frankfurt.de](mailto:Greten@gsh.uni-frankfurt.de)

Twitter: @FCI\_health