



Pressemitteilung

Tumor-assoziierte Makrophagen als therapeutisches Ziel gegen Hirnmetastasen

Frankfurt am Main, 19.10.2021 – Forscher:innen am Georg-Speyer-Haus, Institut für TumorbioLOGIE und Experimentelle Therapie entwickeln in Zusammenarbeit mit Kolleg:innen an der Universität in Lausanne eine neue Kombinationstherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen, die die Entstehung erworbener Resistenzen verhindert und somit eine verbesserte Therapiewirkung in Hirnmetastasenmodellen ermöglicht.

Hirnmetastasen stellen die häufigsten Tumore im Zentralnervensystem Erwachsener dar. Obwohl sich die Behandlungsmöglichkeiten bei Primärtumoren in den letzten Jahren deutlich verbessert haben, ist die Hirnmetastasierung weiterhin mit einer schlechten Prognose und geringer Therapiewirkung verbunden. Daher werden dringend neue Therapieansätze benötigt, die zu einer wirkungsvollen Behandlung führen und Resistenzbildung verhindern. In diesem Zusammenhang rücken Therapieformen, die Funktionen der Tumormikroumgebung in Hirnmetastasen angreifen, vermehrt in den Fokus. Von besonderem Interesse sind hierbei Tumor-assoziierte Makrophagen, die am häufigsten vorkommenden Zellen in der Tumormikroumgebung von Hirnmetastasen.

Die Max-Eder Nachwuchsgruppe unter der Leitung von Dr. Lisa Sevenich (Georg-Speyer-Haus) konnte in enger Zusammenarbeit mit Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen der Universität Lausanne und des Instituts für NeuroLOGIE (Edinger Institut, Universitätsklinikum Frankfurt) zeigen, dass eine Therapieform, die gezielt Tumor-assoziierte Makrophagen durch Hemmung des Colony Stimulating Factor 1 Rezeptors (CSF1R) angreift, das Wachstum von Hirnmetastasen aufhalten kann und sogar zu einer Regression etablierter Metastasen führt. „Das bedeutet, dass die metastasierenden Krebszellen viel langsamer wachsen, wenn sie nicht mehr von Tumor-assoziierten Makrophagen umgeben sind“, erklärt Dr. Florian Klemm, Erstautor der Studie und Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. Johanna Joyce, Ko-Seniorautorin der Studie, die im Oktober diesen Jahres im Fachmagazin Nature Cancer erschienen ist. „Allerdings mussten wir feststellen, dass die beobachteten Effekte nur von kurzer Dauer waren und die Krebszellen doch wieder zu wachsen begannen. Unser Hauptinteresse lag darin, die Mechanismen der Resistenzbildung zu verstehen, um Strategien zu entwickeln, die diesen Effekt gezielt überwinden“, erläutert Dr. Lisa Sevenich. In der aktuellen Studie beobachteten die Autor:innen, dass bestimmte Tumor-assoziierten Makrophagen, v. a. in der Nähe von Blutgefäßen, der vaskulären Nische, einen alternativen (Signal-)Weg fanden, um weiter zu leben. Allerdings zeigten die verbleibenden Makrophagen eine entzündliche Aktivierung, die zu einer



Gewebsschädigung führte. Diese neuronale Schädigung löste Reparaturmechanismen aus und förderte somit das Tumorwachstum. „Dadurch, dass wir beide beteiligten Faktoren (CSF1R und STAT5) gehemmt haben, ist es uns gelungen, diesen Effekt zu verhindern und eine verbesserte Therapiewirkung zu erzielen. Erstaunlicherweise führte die Kombinationstherapie nicht dazu, dass auch die Makrophagen in der vaskulären Nische verschwanden. Stattdessen kam es zu einer Wiederherstellung und morphologischen Normalisierung aller Tumor-assoziiertes Makrophagen, die dann sogar gegen die Krebszellen ankämpften“, erklärt Dr. Lisa Sevenich. Durch eine Kooperation der Forscher:innen am Georg-Speyer-Haus mit Kolleg:innen am Universitätsklinikum Frankfurt, die auch im Rahmen des Frankfurt Cancer Institutes (FCI) und dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) eng zusammenarbeiten, und durch die Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Johanna Joyce (Universität Lausanne), konnte die Studie erfolgreich durchgeführt werden. „Wir arbeiten nun daran, die Mechanismen der Effekte einer kombinierten CSF1R-STAT5 Inhibition zu verstehen. Wir hoffen auf dieser Grundlage neuartige und effektive Behandlungsstrategien für Hirnmetastasepatient:innen zu entwickeln. Das Ziel besteht darin, die Makrophagen dazu zu bringen, den Tumor gezielt anzugreifen und sich nicht gegen das gesunde Gewebe zu richten und so das Risiko einer neuronalen Schädigung zu reduzieren“, so Dr. Lisa Sevenich.

Publikation

Klemm F, Möckl A, Salamero-Boix A, Alekseeva T, Schäffer A, Schulz M, Niesel K, Maas RR, Groth M, Elie BT, Bowman RL, Hegi ME, Daniel RT, Zeiner PS, Zinke J, Harter PN, Plate KH, Joyce JA* and Sevenich L*. Compensatory CSF2-driven macrophage activation promotes adaptive resistance to CSF1R inhibition in breast-to-brain metastasis. *Nature Cancer*, October 18, 2021. [Lesen Sie das Paper online.](#)

*Corresponding authors

Über das Georg-Speyer-Haus

Das Institut für Tumorbiologie und experimentelle Therapie wird von der gemeinnützigen Stiftung Georg-Speyer-Haus getragen und von Prof. Dr. med. Florian Greten als Direktor geleitet. Das Georg-Speyer-Haus ist durch einen Kooperationsvertrag mit der Goethe-Universität Frankfurt am Main verbunden und wird durch das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst und das Bundesministerium für Gesundheit finanziert. 1904 diente es als Grundlage, um eine Forschungsstätte für Paul Ehrlich, den ersten Direktor des Georg-Speyer-Hauses, zu schaffen. Heute betreibt es onkologisch ausgerichtete Forschung mit dem Ziel, die molekularen und zellulären Grundlagen der Tumorentstehung zu verstehen. Ein besonderer Fokus des Instituts liegt auf der Analyse und Interaktion der verschiedenen Zelltypen im Tumorgewebe im sogenannten Tumormikromilieu. Aufbauend auf den daraus gewonnenen Erkenntnissen ist es ein vordringliches Anliegen des Instituts, neue therapeutische Konzepte und Strategien für diverse Tumorerkrankungen zu

entwickeln und an entsprechenden validen Tumormodellen zu testen. In enger Kollaboration mit dem Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) und dem mit LOEWE Zentrum Frankfurt Cancer Institute (FCI) sowie als Mitglied des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) soll der Transfer in frühe Patientenstudien ermöglicht werden. Besuchen Sie unsere Website georg-speyer-haus.de.

Kontakt

Dr. rer. nat. Lisa Sevenich
Max-Eder Nachwuchsgruppenleiterin
Georg-Speyer-Haus
Institut für Tumorbiologie
und Experimentelle Therapie
Paul-Ehrlich-Str. 42-44
60596 Frankfurt am Main
+4969 63395-560
Sevenich@gsh.uni-frankfurt.de