

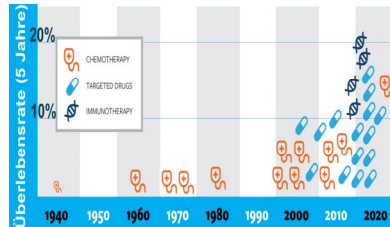
# Lungenkrebs: Die Kommunikation zwischen Tumor und Immunzellen entscheidet über Therapieerfolg

Breitenecker K., Homolya M., Luca AC, Casanova E., Moll HP

Zentrum für Physiologie und Pharmakologie, Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

CCC Research Grants

## Lungenkrebs – die große Hoffnung Immuntherapie (?)

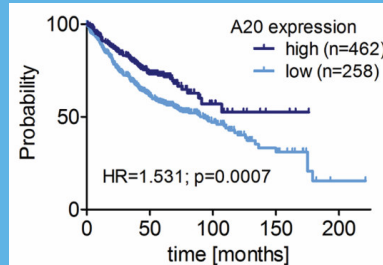


Lungenkrebs ist die häufigste krebserkrankung bedingte Todesursache. Lange Jahre galt Lungenkrebs als unheilbare Krankheit. Durch intensive Forschung konnte in diesem Jahrtausend die Lebenserwartung betroffener PatientInnen deutliche verlängert werden. Verantwortlich dafür ist einerseits die Möglichkeit, dass PatientInnen heutzutage zielgerichtete Therapien erhalten können, sofern ihre Tumore bestimmte Mutationen aufweisen. Durch die Einführung von Immuntherapien, welche die körpereigenen Abwehrmechanismen stärken, können auch PatientInnen, für die keine zielgerichtete Therapie möglich ist, erfolgreich behandelt werden.

Allerdings spricht die überwiegende Mehrheit der an Lungenkrebs leidenden PatientInnen nicht auf diese Therapien an, und die Lebensqualität dieser Personen wird durch die Nebenwirkungen der Therapie weiter vermindert. Daher ist es ein Ziel in der Forschung, einerseits Immuntherapien weiter zu verbessern, aber andererseits auch jene PatientInnen zu identifizieren, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Therapieerfolg zu erzielen ist.

## Das entzündungshemmende Protein A20 kontrolliert das Tumorwachstum in den Lungen von Rauchern

Der Tabakkonsum stellt das mit Abstand größte Risiko für Lungenkrebs dar. Der Rauch führt in der Lunge zu lokalen Entzündungsreaktionen, die chronisch werden können, und dadurch einen Nährboden für die Tumorentstehung darstellen. Das Protein A20 wirkt diesen Entzündungsreaktionen entgegen. Wenn die Präsenz von diesem körpereigenen Entzündungshemmer allerdings verringert ist, verliert das Gewebe seinen Schutz und Tumore können leichter entstehen. PatientInnen mit einem niedrigen Niveau der A20 Expression leiden daher unter aggressiveren Tumoren, und haben daher eine drastisch reduzierte Lebenserwartung.

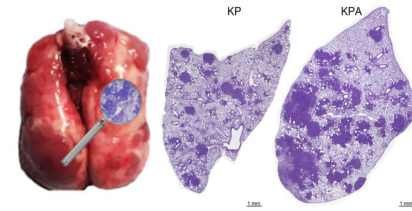
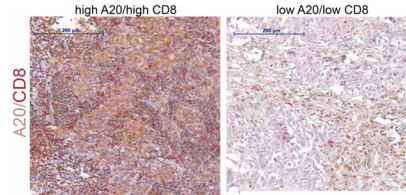


## Translationale Mausmodelle untermauern die Rolle von A20 als Tumorsuppressor

In Mausmodellen können wir die Tumorentstehung und Progression nachvollziehen. Auch ermöglichen uns solche Modelle, die Expression gewisser Gene ein-, bzw. auszuschalten. Wir generierten ein Modell, in dem die Tumore kein entzündungshemmendes Protein A20 synthetisieren können. Mäuse mit solchen Tumor hatten innerhalb von 10 Wochen deutlich größere Tumore als Kontrollmäuse, und das Überleben diese Mäuse war verringert. Mit diesen Experimenten konnten wir beweisen, dass A20 ein überaus potenter Tumorsuppressor ist.

## A20 defiziente Tumore senden Signalstoffe, um der Immunüberwachung zu entkommen

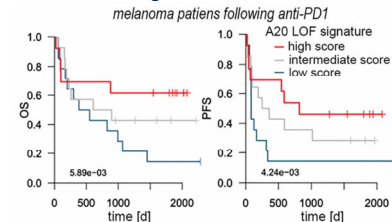
In den Mausmodellen konnten wir feststellen, dass Tumore ohne A20 von Immunzellen nicht bekämpft werden. Mittels globaler Genexpressionsanalysen konnten wir feststellen, dass für diesen „Immunescape“ Signalmoleküle verantwortlich sind, die über den Interferon-Signalweg induziert werden.



## Mäuse mit A20 defizienten Tumoren reagieren auf Immuntherapie

Wie PatientInnen können auch Mäuse mit Immuntherapie behandelt werden. In unseren Versuchen sahen wir, dass nur Mäuse mit A20 defizienten Tumoren von dieser Therapie profitierten.

## PatientInnen mit ähnlichen Signalstoffen reagieren auf Immuntherapie



Da von LungenkrebspatientInnen noch zu wenig Daten vorhanden sind, analysierten wir Melanoma. Tumore, die in ihren Signalstoffen den A20 defizienten Tumoren in der Maus ähnlich sind, reagieren besonders gut auf Immuntherapie. Diese Ergebnisse werden derzeit in LungenkrebspatientInnen validiert.

## Read the Paper

