

LAUF FÜR DIE KREBSFORSCHUNG!
SAMSTAG, 8. OKTOBER 2022
10-14 UHR
 #krebsforschungslauf #wirlaufenweiter
 krebsforschungslauf krebsforschungslauf @meduniwien
 www.krebsforschungslauf.at

CCC Research Grants

Tumor-Zellinteraktion verstehen - Eine Dating-Plattform für Zellen schafft neue Erkenntnisse

Matthias Farlik
 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Dermatologie

Zusammenfassung

Tumore haben unterschiedliche Strategien entwickelt, wie sie das Immunsystem austricksen können. Eine Methode ist, Immunzellen so zu beeinflussen, dass sie ihre Fähigkeiten in den Dienst der Krebszelle stellen. So können Tumorzellen beispielsweise Makrophagen, die Fresszellen des Immunsystems, so verändern, dass sie die Tumorzellen nicht mehr fressen und darüber hinaus auch noch Killer-T-Zellen, die die Tumorzellen töten würden, inaktivieren. In diesem Projekt wird untersucht wie die Zellen in der Tumormikroumgebung miteinander kommunizieren, also welche Signale und Signalwege involviert sind, sowie welche Zelltypen mit welchen anderen interagieren und möglicherweise Dritte beeinflussen. Die Ergebnisse könnten die Basis für neue Therapieansätze liefern.

Der Dickdarmkrebs

Mit 4.900 Neuerkrankungen pro Jahr ist Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung in Österreich. Viele Fälle werden erst entdeckt, wenn die Erkrankung bereits die Lymphknoten oder andere Organe befallen hat. Von den 25% der Patient*innen, die bereits mit einer metastasierten Darmkrebserkrankung diagnostiziert werden, überleben nur etwa 14% die ersten 5 Jahre trotz Therapie. Da die Therapieoptionen in diesem Stadium begrenzt sind, sind ForscherInnen weltweit auf der Suche nach neuen Strategien.

Dieses Projekt beschäftigt sich intensiv mit einer speziellen Untergruppe des Dickdarmkrebses, dem sogenannten mikrosatellitenstabilen (MSS) Kolonkarzinom, das sich dadurch auszeichnet, dass nur wenige Gene mutiert sind. Der Fokus liegt auf der Mikroumgebung des Tumors und somit den Zellen, die dort interagieren.

Vom Angreifer zum Diener

Tumorzellen sind in der Lage Makrophagen so umzupolen, dass sie ihre Funktion stoppen und darüber hinaus unterschiedliche Checkpoint-Moleküle ausbilden, also Rezeptoren, die an Killer-T-Zellen binden und diese damit inaktivieren. Ein Therapieansatz ist, diese Checkpoints zu inhibieren und somit die Killer-Zellen wieder zu aktivieren. Im ersten Teil des durch die CCC Forschungsförderung unterstützten Projekts wird ermittelt, welche Checkpoints von Makrophagen ausgebildet werden und wie sie blockiert werden könnten. In diesem Teil des Projektes werden die Zellen von Metastasen mit Zellen des Primärs, also des Ausgangstumors verglichen, um festzustellen, ob und welche Gemeinsamkeiten es auf zellulärer Ebene gibt. Weiters wird untersucht ob sich daraus Mechanismen ableiten lassen, die für die Tumorentwicklung entscheidend sein könnten.

Soziale Netzwerke der Krebszellen

Im zweiten Teil des Projektes wird untersucht wie Tumorzellen und Immunzellen, wie Makrophagen und Killer T-Zellen (CD8+ T-Zellen) miteinander kommunizieren und wie sie sich beeinflussen. Zellen im Tumorgeschehen entwickeln so etwas wie ein „soziales Netzwerk“, in dem sie sich gegenseitig beeinflussen. Hier wird untersucht, wie dieses Netzwerk aufgebaut ist und wie wir es stören könnten, damit Immunzellen wieder ihre ursprüngliche Funktion wahrnehmen können - Tumorzellen anzugreifen. Hierfür wurde ein Gerät, das zur Anreicherung von im Blut zirkulierenden Tumorzellen konzipiert wurde umfunktionierte, so dass es für Zell-Zell-Interaktionsstudien genutzt werden kann.

Figure 1: Single cell RNA-seq of primary HR-mCRC biopsies reveals bi-polar macrophage subsets

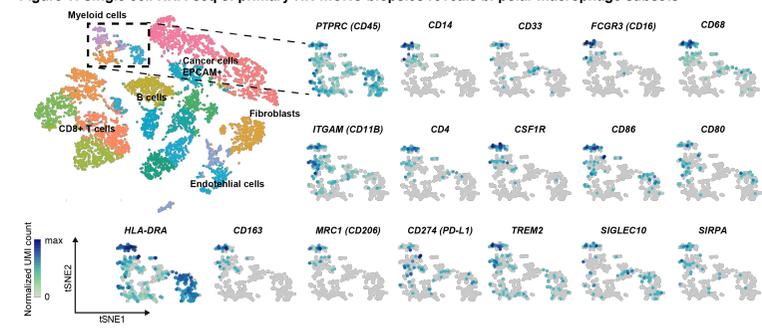
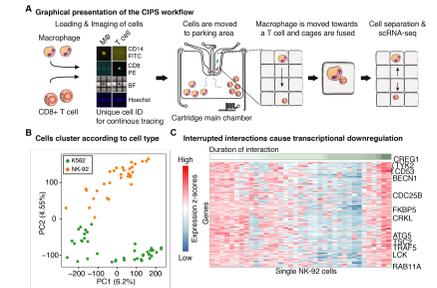


Figure 2: Establishing the "cell interaction and profiling system" (CIPS) for studying controlled cell-cell interactions



Matthias Farlik: „Man muss sich das ein bisschen wie in der Partnervermittlungs-Show ‚Herzblatt‘ vorstellen: Wir geben zwei oder mehrere Zelltypen in das Gerät, lassen einzelne Zellen kontrolliert und in bestimmter Reihenfolge miteinander interagieren und prüfen nach einiger Zeit, wie die Interaktion gelaufen ist und ob sie funktionelle Auswirkungen hatte.“

Besonders interessant ist, ob zum Beispiel ein im Tumor sozialisierter Makrophage auch eine T-Zelle, die nicht aus dem Tumorkontext kommt, ebenfalls beeinflussen kann, denn das würde einen Hinweis auf eine mögliche Therapiestrategie geben. Der Hintergrund für diesen Forschungsansatz sind zwei unterschiedliche Behandlungsansätze: Entweder man führt dem Tumor frische T-Zellen zu, die ihn bekämpfen. Das hat aber nur Sinn, wenn die T-Zellen nicht sofort von den Tumor assoziierten Makrophagen inaktiviert werden. Oder man richtet sich von Beginn an gegen die Makrophagen und reprogrammiert oder tötet sie, damit sie die T-Zellen nicht inaktivieren können.

Danksagung

Wissenschaft funktioniert nur im Team gut. In diesem Sinne möchte ich den folgenden Personen danken, die an der Erstellung der bisherigen Daten beteiligt waren:

- Medizinische Universität Wien**
 Dietmar Herndl-Brandstetter, Michael Bergmann, Victoria Stary, Lisa E. Shaw, Wolfgang Weninger
- CeMM**
 Christoph Bock
- CCRI/St. Anna Kinderspital**
 Jakob Huemer, Kaan Boztug
- Universität Salzburg**
 Nikolaus Fortely