

Medienmitteilung, 23. Oktober 2014 **SPERRFRIST bis 22. OKTOBER 2014, 19:00 Uhr MEZ**

## **Absetzen von Anti-Metastasebehandlung verschlimmert den Krankheitsverlauf dramatisch**

*Mohamed Bentires-Alj und sein Team vom Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) haben gemeinsam mit Wissenschaftlern der Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) in einer heute in Nature veröffentlichten Studie gezeigt, dass ein vielversprechender Therapieansatz zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs äusserst negative Auswirkungen hat, sobald man die Behandlung absetzt. Beendet man die CCL2-Inhibition, so führt dies paradoxerweise zu einer verstärkten Bildung von Metastasen und zum vorzeitigen Tod, womit der ursprüngliche Nutzen der Behandlung hinfällig wird. Dies hat Auswirkungen auf das Design von Therapien, die auf diese Prozesse abzielen, und zeigt, dass Therapieansätze zur Inaktivierung von CCL2 mit äusserster Vorsicht angewandt werden sollten.*

Nach wie vor sind Metastasen die Haupttodesursache bei Brustkrebs. Die Entstehung von Metastasen und das Tumorstadium werden von einem dynamischen Zusammenspiel zwischen den Zellen, die den Tumor umgeben (der so genannten Tumormikroumgebung), und den Tumorzellen selbst beeinflusst. Bei Brustkrebs sondern die Tumorzellen einen Faktor namens CCL2 ab, der die Migration von Monozyten zum Tumorherd bewirkt und dadurch die Prognose verschlechtert. Aufgrund dieser Erkenntnis hat man zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs Therapieansätze entwickelt, die CCL2 inaktivieren.

Nun scheint eine heute in *Nature* veröffentlichte Studie von Wissenschaftlern des Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) und der Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) die mit diesem Ansatz verbundenen Hoffnungen zu dämpfen. Wissenschaftler der Teams von Mohamed Bentires-Alj (FMI) und Tobias Junt (ATI, NIBR) bemerkten, dass das Absetzen der CCL2-inhibierenden Behandlung zu einem deutlichen Rückfall in Form einer überschüssigen Metastasierung und damit rasch zum Tod führt.

Was war passiert? Bei ihren Experimenten an Maus-Modellen für metastasierenden Brustkrebs hatten die Wissenschaftler festgestellt, dass nach dem Absetzen der Anti-CCL2-Behandlung eine grosse Zahl von Monozyten, die während der Behandlung im Knochenmark gebunden waren, zum Tumor und an die Metastaseherde zurückströmten, wo sie Prozesse auslösten, die zur Verschlechterung der Krebserkrankung führten. Die Wissenschaftler konnten insbesondere nachweisen, dass verschiedene, von den Monozyten sekretierte Faktoren zu einer erhöhten Mobilität der Krebszellen am Primärtumor und zu einer verstärkten Bildung von Blutgefässen rund um die proliferierenden Krebszellen an den Metastaseherden führten. Dies sind alles Prozesse, die man bei einer Krebserkrankung zurückbinden will. Als besonders verheerend erwies sich dabei die Wirkung der Faktoren IL-6 und VEGF-A, deren Werte nach dem Absetzen der Anti-CCL2-Behandlung geradezu in die Höhe schossen.

„Unseren Ergebnissen zufolge sollte eine Anti-CCL2-Behandlung mit äusserster Vorsicht angewandt und in jedem Fall mit entsprechenden weiteren Therapien kombiniert werden“, so die Einschätzung von Bentires-Alj. „Zwar reduziert die Anti-CCL2-Behandlung tatsächlich die Metastasen, ihr Absetzen führt jedoch zu einem unerwarteten Rebound-Effekt und einem verstärkten Zustrom von Monozyten an die Metastaseherde und damit zu einer deutlichen Verschlechterung der Krankheit.“ Wenn eine Therapie – wie in diesem Fall – nur dazu führt, dass die Zellen abseits des Tumors gebunden werden, besteht die Gefahr, dass das ganze

Sandra Ziegler Handschin  
Kommunikation  
Maulbeerstrasse 66  
CH-4058 Basel

T +41 61 696 15 39  
F +41 61 697 39 76

sandra.ziegler@fmi.ch  
www.fmi.ch

System am Ende der Behandlung schlagartig zurückschnellt, mit verheerenden Folgen, die die Prognose für die Patienten verschlechtern.

Die Wissenschaftler starteten anschliessend die Suche nach einem möglichen Ausweg aus dem Dilemma. Bentires-Alj: „Eine mögliche Lösung könnten Kombinationstherapien sein. Bei Kombination der Anti-CCL2-Behandlung mit einer Anti-IL-6- oder Anti-VEGF-Behandlung ist der Effekt weniger stark, die Metastasen bleiben deutlich reduziert und die Überlebensdauer ist länger.“

### **Kontakt**

Dr. Mohamed Bentires-Alj, bentires@fmi.ch, Tel. +41 61 697 40 48

Das Labor von Bentires-Alj erforscht grundlegende molekulare Mechanismen, die das normale Zellgeschehen im Brustgewebe sowie Neoplasien, Metastasen und Resistenzen gegenüber gezielten Therapien steuern.

### **Originalpublikation**

Bonapace L\*, Coissieux\* M-M, Wyckoff J, Mertz KD, Varga Z, Junt T\*, Bentires-Alj M\* (2014)  
Stopping CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis.  
Nature

\* gleichberechtigte Autoren

### **Über das FMI**

Das Friedrich Miescher Institut für Biomedizinische Forschung (FMI) in Basel, Schweiz, ist ein weltweit führendes Forschungszentrum im Bereich Life Sciences. Es wurde 1970 von zwei Basler Pharmaunternehmen gegründet und wird heute von der Novartis Forschungsstiftung unterstützt. Das FMI befasst sich mit biomedizinischer Grundlagenforschung. Zu seinen Kompetenzbereichen zählen die Neurobiologie, die Krebsmechanismen (einschliesslich der Signalübertragungswege) und die epigenetischen Mechanismen der Stammzellenentwicklung und Zelldifferenzierung. Das Institut beschäftigt derzeit 320 Mitarbeitende. Das FMI bietet Doktoranden und Postdoktoranden aus der ganzen Welt Ausbildungsmöglichkeiten im Bereich der biomedizinischen Forschung. Es ist darüber hinaus der Universität Basel angegliedert. Das FMI wird seit 2004 von Professorin Susan Gasser geleitet.