



Pressemitteilung, 20. September 2018

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI\_Biochem

## CT45 – ein Schlüssel zum langfristigen Überleben beim Eierstockkrebs

Die Diagnose Eierstockkrebs gleicht noch heute einem Todesurteil. Nur eine von sechs Patientinnen überlebt mehr als 10 Jahre nach ihrer Erstdiagnose. Ein internationales Forscherteam aus München, Chicago und Kopenhagen hat nun einen molekularen Mechanismus entdeckt, der beim aggressiven Eierstockkrebs ein langfristiges Überleben ermöglicht. Mithilfe der Proteomik identifizierten die Forscher das Protein CT45 als prognostischen Krebszellmarker. Dabei stellte sich heraus, dass dieses Protein das Absterben der Krebszellen durch die Chemotherapie erhöht und das Immunsystem alarmiert. Die Ergebnisse der Arbeit wurden im renommierten Fachblatt *Cell* vorgestellt.

### Eierstockkrebs

Eierstockkrebs ist eine hoch aggressive Krankheit. Nur eine von sechs Patientinnen überlebt mehr als 10 Jahre, während die Mehrheit der Patientinnen innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Diagnose verstirbt. Eine der Hauptursache hierfür ist das späte Erkennen der Erkrankung, denn dies geschieht meist erst, wenn der unbemerkt gewachsene Ausgangstumor von den Eierstöcken in umliegende Organe gestreut hat. Standardmäßig wird der Krebs dann so gut wie möglich operativ entfernt gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie. "Dies führt zwar bei der Mehrzahl der Patientinnen zu einer sofortigen Besserung, jedoch sind die therapeutischen Wirkungen der Therapie nur selten dauerhaft", erklärt Prof. Dr. Ernst Lengyel von der Universität Chicago, einer der weltweit führenden gynäkologischen Onkologen. Mit mehr als 42.000 Todesfällen pro Jahr ist Eierstockkrebs die schwerwiegendste gynäkologische Erkrankung in Europa.

### Ursachenforschung

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts (MPI) für Biochemie in Martinsried bei München, haben nun gemeinsam mit Forschern aus Chicago und Kopenhagen die molekularen Grundlagen für das Langzeitüberleben von Patienten untersucht. "Erst wenn wir die molekularen Ursachen und die Unterschiede zwischen Patientinnen, die gut oder schlecht auf die Therapie reagieren, verstehen, werden wir die Behandlung von Eierstockkrebs in der Klinik verbessern und auch den Weg für personalisiertere Behandlungsoptionen in der Zukunft ebnen", erklärt Lengyel, welcher die Studie, gemeinsam mit Prof. Dr. Matthias Mann, einem Pionier und führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet der massenspektrometrischen Proteomik, initiiert hat. Mann ist Direktor am MPI für Biochemie und Leiter der Abteilung "Proteomics und Signaltransduktion".





## Proteinforschung

Die DNS in unseren Zellen ist die Bauanleitung für Proteine - molekulare Maschinen, die die Hauptakteure der meisten biologischen Prozesse sind. Dazu gehören zum Beispiel Proteine für den Stoffwechsel oder die zelluläre Signalgebung. In den letzten Jahren haben Mann und sein Team die Technologie der Massenspektrometrie für die Proteinanalyse für den klinischen Einsatz entwickelt und verfeinert. "Mit der Massenspektrometrie können wir zum ersten Mal fast alle Proteine, das Proteom, im Tumorgewebe der Patienten identifizieren", sagt Mann. "Unsere hochsensitiven Methoden ermöglichen es nun, Tausende von Proteinen gleichzeitig zu analysieren und anhand der Gewebeproben nach den für die Krankheit kritischen Proteinen zu suchen".

## CT45 beeinflusst das Langzeitüberleben

Für Ihre Analyse nutzten die Forscher von Prof. Lengyel und seinem Team archiviertes und über viele Jahre gesammeltes Biobankmaterial der Universität Chicago, das meist aus der Erstoperation der Patientinnen stammt. "Auf diese Weise können wir in gewisser Weise in die Vergangenheit zurückblicken, da wir genau wissen, wie die Patientin auf eine Chemotherapie reagiert hat", sagt Dr. Fabian Coscia, Erstautor der Studie und ehemaliger Doktorand bei Matthias Mann und jetzt Postdoktorand in Kopenhagen. Mithilfe der massenspektroskopischen Analyse entdeckten die Forscher ein weitestgehend unbekanntes Protein namens CT45, das bei Langzeitüberlebenden stark erhöht war. Anschließende Tests im Labor haben den CT45-Befund bestätigt. Wurden Krebszellen ohne CT45 das Protein CT45 zugeführt, starben die Zellen deutlich schneller in der Chemotherapie.

## CT45 ein Selbstmordgen?

Aber warum produziert der Krebs das Protein CT45, wenn es nach der Chemotherapie das eigene Abtöten fördert? "Die einfache Antwort darauf ist, dass der Krebs das noch nicht weiß, dass er mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt wird", erklärt Coscia. „Die Proben, die wir mit Proteomik analysiert hatten, wurden vor der Chemotherapie entnommen. Eine Anpassung des Tumors an die Behandlung hat also noch nicht stattgefunden. Eine ähnliche Beobachtung machten wir in Laboruntersuchungen mit isolierten Krebszellen“.

Gesunde Zellen produzieren normalerweise nur Proteine, die auch für die speziellen Aufgaben in der Zelle gebraucht werden, zum Beispiel eierstocktypische Aufgaben. Obwohl die Bauanleitung für Proteine, die DNA, in allen Zellen gleich ist, werden nicht alle Proteine produziert. Die meisten Anleitungen sind biochemisch versiegelt, so dass also nur auf das eierstockspezifische „Programm“, also DNA, zugegriffen wird. Sobald eine Zelle zur Krebszelle wird, kann diese Versiegelung, die sogenannte Methylierung, allerdings verloren gehen und oftmals werden dann Proteine wie CT45 doch produziert. Aktuell gibt es erste Medikamente in klinischen Studien, die genau diese demethylierenden Eigenschaften haben. Unsere Experimente in der Zellkultur weisen darauf hin, dass durch diese sogenannten DNA-de-methylierenden Arzneimittel die Wirksamkeit der Chemotherapie verbessert werden kann. „Wir vermuten, dass CT45 hierbei eine tragende Rolle einnimmt da es nach der Gabe des Arzneimittels zu den am stärksten gebildeten Proteinen im Tumor gehört. Das gibt uns

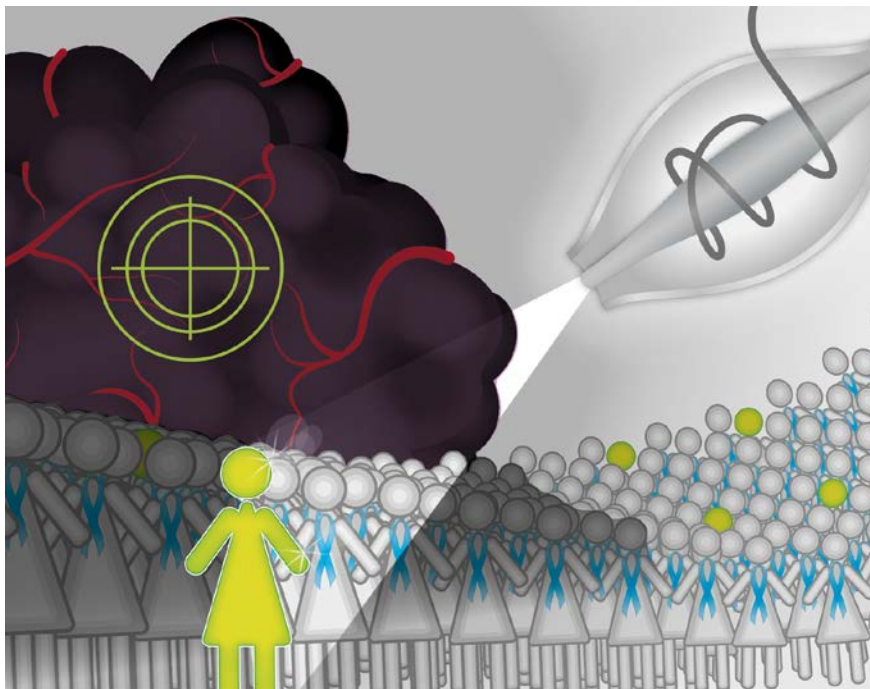




Hoffnung, dass Patientinnen, die das Protein nicht im Tumor haben, immer noch von einer Kombinationschemotherapie profitieren könnten", sagt Dr. Marion Curtis, Postdoktorandin im Lengyel-Labor und letzte Autorin der Studie.

## Glück im Unglück

Die Forscher haben große Fortschritte beim Verständnis der CT45-Funktion gemacht. Dies gibt Hoffnung für die Entwicklung neuer und gezielterer Therapieansätze. "Wir haben Hinweise, dass die tumorspezifische Expression von CT45 das Immunsystem des Patienten stimuliert, um den Krebs zu bekämpfen, wie es bei einem Virus oder einer bakteriell infizierten Zelle der Fall wäre. Unser langfristiges Ziel ist es, auf der Grundlage dieser spannenden neuen Erkenntnisse neue Wege zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse zu finden", fasst Prof. Lengyel zusammen.



## Bildunterschrift:

Das Protein CT45 scheint ein Schlüssel zum langfristigen Überleben beim Eierstockkrebs zu sein. Das Protein wurde durch Analyse von Gewebeproben von Krebspatienten mittels Massenspektrometrie entdeckt.

## Originalpublikation

F. Coscia, E. Lengyel, J. Duraiswamy, B. Ashcroft, M. Bassani-Sternberg, M. Wierer, A. Johnson, K. Wroblewski, A. Montag, S. D. Yamada, B. López-Méndez, J. Nilsson, A. Mund, M. Mann, and M. Curtis: Multi-level proteomics identifies CT45 as a chemosensitivity mediator and immunotherapy target in ovarian cancer, *Cell*, September 2018



---

## Über Matthias Mann

Matthias Mann studierte Physik an der Georg-August-Universität Göttingen und promovierte an der Yale University, New Haven, USA. In seiner Abteilung „Proteomik und Signaltransduktion“ am Max-Planck-Institut für Biochemie wird das Proteom, d. h. die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus, anhand massenspektrometrischer Verfahren untersucht. Zusätzlich leitet Prof. Mann eine Abteilung für Proteomics an der Universität Kopenhagen. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen für seine Forschung, unter anderem den Louis-Jeantet-Preis für Medizin, den Körber-Preis für die europäische Wissenschaft und den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis. Mit über 200.000 Zitationen ist Prof. Mann der meistzitierte Wissenschaftler in Deutschland.

## Über Ernst Lengyel

Prof. Dr. Lengyel ist ein gynäkologischer Onkologe, Facharzt für Gynäkologie&Geburtshilfe und gynäkologische Onkologie. Er studierte an der LMU München Medizin und absolvierte seine klinische Ausbildung an der TU München, University of California, San Francisco (UCSF) und Stanford University. Seit 2003 ist Dr. Lengyel Mitglied der Fakultät der University of Chicago. Seine klinische Tätigkeit fokussiert sich auf die operative Behandlung von Eierstockkrebs. Er leitet ein translationales Forschungslabor, das die Biologie des Eierstockkrebses untersucht. Vor kurzem hat seine Gruppe die Wechselwirkungen zwischen Stromazellen und Krebszellen aufgeklärt, die die Metastasierung von Ovarialkarzinomen durch metabolische Reprogrammierung von Tumorzellen fördert. Das Labor verwendet Hochdurchsatz-Screening-Technologie, um neue Medikamente für die Behandlung von Eierstockkrebs zu finden. Dr. Lengyel hat die Arthur L. und Lee G. Herbst Professur für Geburtshilfe und Gynäkologie inne und ist der Direktor der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie an der Universität von Chicago.

## Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiochemie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB).

## Über die University of Chicago Medicine

Die University of Chicago Medicine und das Comer Children's Hospital zählen zu den besten des USA, vor allem im Bereich der Krebsbehandlung. Dies geht aus der Umfrage des US News & World Report über Krankenhäuser in den USA hervor. Die Pritzker School of Medicine der University of Chicago wurde von der "Best Graduate Schools"-Umfrage der USA zu einer der Top 20 medizinischen Fakultäten des Landes gewählt. Die Ärzte der University of Chicago führten die erste Organtransplantation und die erste Knochenmarktransplantation in Tiermodellen durch, die erste erfolgreiche Lebendspende-





Lebertransplantation, die erste Hormontherapie für Krebs und die erste erfolgreiche Anwendung der Krebs-Chemotherapie. Die Forscher entdeckten den REM-Schlaf und beschrieb als Erster mehrere Schlafstadien. Zwölf Nobelpreisträger stammen aus den Reihen der University of Chicago Medicine.

## **Über das Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research**

Das Zentrum für Proteinforschung (CPR) der Novo Nordisk Foundation wurde 2007 an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften und Medizin der Universität Kopenhagen gegründet. Ziel ist es die Grundlagen- und angewandte Forschung an menschlichen Proteinen mit medizinischer Relevanz zu fördern. Die Gründung des Zentrums wurde durch eine großzügige Spende in Höhe von 600 Millionen DKK (ca. 113 MUSD) von der Novo Nordisk Foundation sowie durch bedeutende Beiträge der Universität Kopenhagen für die Renovierung der Zentrumseinrichtungen ermöglicht. Zu Beginn des Jahres 2015 spendete die Novo Nordisk Foundation weitere 180 Millionen DKK für die nächste Förderperiode. Das Zentrum verfügt über ein breites Spektrum an Expertise in seinen Forschungsprogrammen, die von Krankheitssystembiologie, Proteomik, Hochdurchsatz-proteinproduktion und -charakterisierung, chemischer Biologie, Krankheitsbiologie und Proteintherapeutika reichen. Das Zentrum trägt zum Fortschritt der translationalen Forschung in der Medizin bei und liefert grundlegende Erkenntnisse, die zur Förderung der Wirkstoffforschung und -entwicklung genutzt werden können.





## Kontakt:

Prof. Dr. Matthias Mann  
Proteomics and Signal Transduction  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried  
Deutschland  
E-mail: [mmann@biochem.mpg.de](mailto:mmann@biochem.mpg.de)  
<http://www.biochem.mpg.de/mann>

Dr. Christiane Menzfeld  
Öffentlichkeitsarbeit  
Max Planck Institute of Biochemistry  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried/Munich  
Germany  
Phone: +49 89 8578-2824  
E-mail: [pr@biochem.mpg.de](mailto:pr@biochem.mpg.de)  
Twitter: @MPI\_Biochem  
[www.biochem.mpg.de](http://www.biochem.mpg.de)

University of Copenhagen  
The Faculty of Health and Medical Sciences  
Press officer Kristine Snedker  
E-Mail: [kristine.snedker@sund.ku.dk](mailto:kristine.snedker@sund.ku.dk)  
Phone: +45 23 64 88 42  
Twitter: [UCPH\\_Healthscience](https://twitter.com/UCPH_Healthscience)  
LinkedIn: [UCPH Healthscience](https://www.linkedin.com/company/ucph-healthscience)

Prof. Dr. Ernst Lengyel  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Chicago, MC 2050  
Chicago, Illinois 60637, USA  
E-Mail: [elengyel@uchicago.edu](mailto:elengyel@uchicago.edu)  
<http://obg.bsd.uchicago.edu/FacultyResearch/lengyel.htm>

John Easton  
The University of Chicago Medicine  
Woodlawn Social Services Center  
950mEast 61st Street  
Chicago, Illinois 60637  
E-mail: [John.easton@uchospitals.edu](mailto:John.easton@uchospitals.edu)  
Office: 1-773-795-5225

