



INSTITUT FÜR KREBSFORSCHUNG  
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

# Erfolgreiche Krebstherapie

Im Schatten von Mikroben

[www.meduniwien.ac.at/krebsforschung](http://www.meduniwien.ac.at/krebsforschung)

# Die Achillesferse der Krebszellen

Ein Meilenstein in der Krebsforschung war die Entwicklung der Hemmstoffe für Signalmoleküle von Krebszellen. Als Inhibitoren haben diese neuen Arzneistoffe die molekularen und genetischen Veränderungen, die gesunde Zellen zu Krebszellen entarten lassen, zum Ziel. Diese Strukturen werden als „Achillesferse“ der Krebszellen angesehen und sind wesentliche Schlüsselstellen für eine sogenannte zielgerichtete Krebstherapie.

Der Signalweg des epidermalen Wachstumsfaktors und seines Rezeptors EGFR (Andockstelle) ist unter normalen Bedingungen verantwortlich für die geregelte Zellteilung und das -wachstum. Veränderungen des Rezeptor-Gens – wie zum Beispiel Mutationen – führen zu einer Überaktivität dieses Wachstumssignalweges und in der weiteren Folge zur Entstehung von Krebszellen. Inhibitoren des EGFR blockieren diese Signalkaskade und unterdrücken dadurch das Krebszellwachstum.

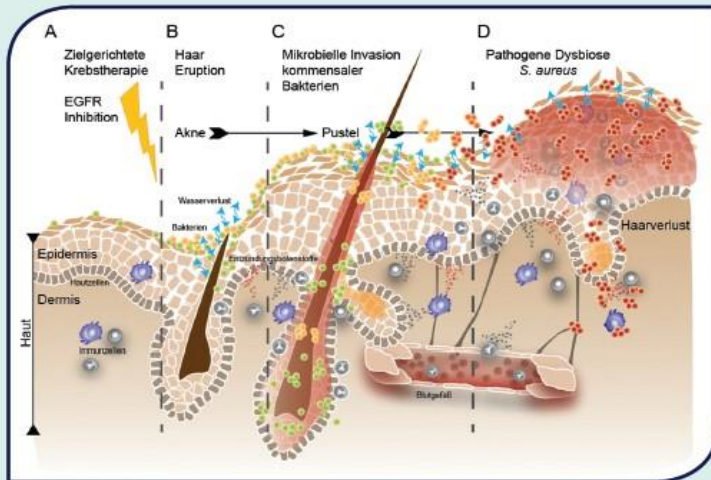
Im klinischen Einsatz sind diese Inhibitoren für EGFR als zielgerichtete Therapien – in Form von Pillen oder Infusionen – bei bestimmten Krebsformen der Lunge, des Dickdarms und des Kopf-Halsbereiches sehr wirksam. Während der Behandlung treten allerdings oft starke Nebenwirkungen auf, die die Lebensqualität der PatientInnen sehr beeinträchtigen können. In bis zu 90 % der Fälle kommt es zu akneförmigen Hautausschlägen, die sich in Form von Pusteln und eitrig gefüllten Bläschen im Gesicht, im oberen Brust- und Rückenbereich manifestieren. Bei fortgesetzter Therapie kommt es oft zur Verstärkung der Entzündungsreaktionen, die von Juckreiz und Schmerzen begleitet sind. Zusätzlich können ausgedehnte Infektionen anderer Hautstellen und Haarausfall auftreten. Diese deutlich sichtbaren Nebenwirkungen

sind für PatientInnen äußerst stigmatisierend und erfordern oft eine Dosisreduktion bis hin zum Therapieabbruch. Leider sind genau jene PatientInnen, die besonders gut auf die Behandlung ansprechen, von diesen starken Nebenwirkungen betroffen.



**Starke Nebenwirkungen führen häufig zu einem Therapieabbruch.**

Von unserer Arbeitsgruppe (Projektleiter Dr. Thomas Bauer) wurde nun ein neues Modell entwickelt um die genauen biologischen und molekularen Mechanismen der Nebenwirkungen von EGFR-Inhibitoren zu erforschen.



**Modell der Entzündungsreaktion im Hautquerschnitt während der zielgerichteten Krebstherapie (EGFR-Inhibitoren)**

**A Start der zielgerichteten Krebstherapie**

**B** Der Haardurchbruch führt zu Wasserverlust, einer wundartigen Hautöffnung und der Ausschüttung von Entzündungsbotenstoffen. Es kommt zur Rekrutierung von Immunzellen und es entsteht eine akneartige Hautentzündung.

**C** Kommensale Bakterien vermehren sich und dringen in das Haarfollikel ein. Es folgt eine Verstärkung der Entzündungsreaktion (eitrige Bläschen).

**D** Eine Verschiebung der mikrobiellen Zusammensetzung bis hin zu pathogenen Keimen führt zu einer Ausbreitung der Entzündung und Haarausfall.

Auf Basis dieses Modells wurde von uns erstmals dokumentiert, dass der Hautausschlag durch den Durchbruch eines neu wachsenden Haares ausgelöst wird. Dieser Haardurchbruch (Haareruption) verursacht eine sterile, lokale Entzündungsreaktion und führt gleichzeitig auch zu einer wundartigen Hautöffnung um das Haar, wodurch die bakterielle Invasion ermöglicht wird.

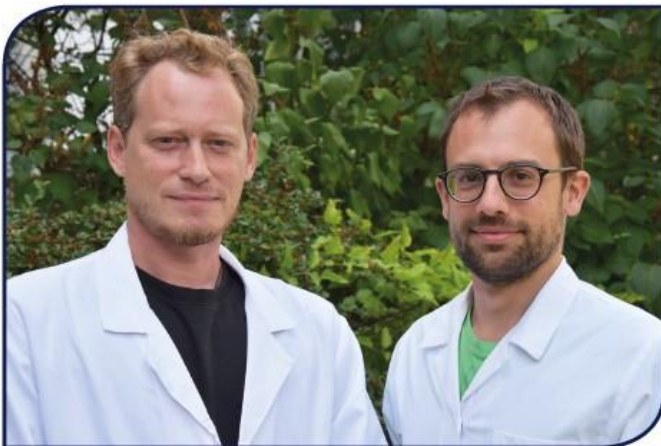
Das unkontrollierte Wachstum und das Eindringen der natürlichen bakteriellen Hautflora (Mikrobiom) verstärkt diese Haarbalgentzündung (Follikulitis) und führt im Weiteren zu einer folgenschweren Störung der Zusammensetzung des Mikrobioms (Dysbiose), bei der ein an das Entzündungsmillieu angepasster, pathogener Keim auswächst und dominant wird.

In den meisten Fällen handelt es sich dabei um *Staphylococcus aureus*. Dieser verfügt über ein breites Spektrum an Virulenzfaktoren, die es ihm ermöglichen, der Bekämpfung des Immunsystems zu entkommen und die PatientInnen zu schwächen. Besondere Eigenschaften dieses Keims sind zudem Antibiotikaresistenzen, wodurch Behandlungserfolge erschwert werden.

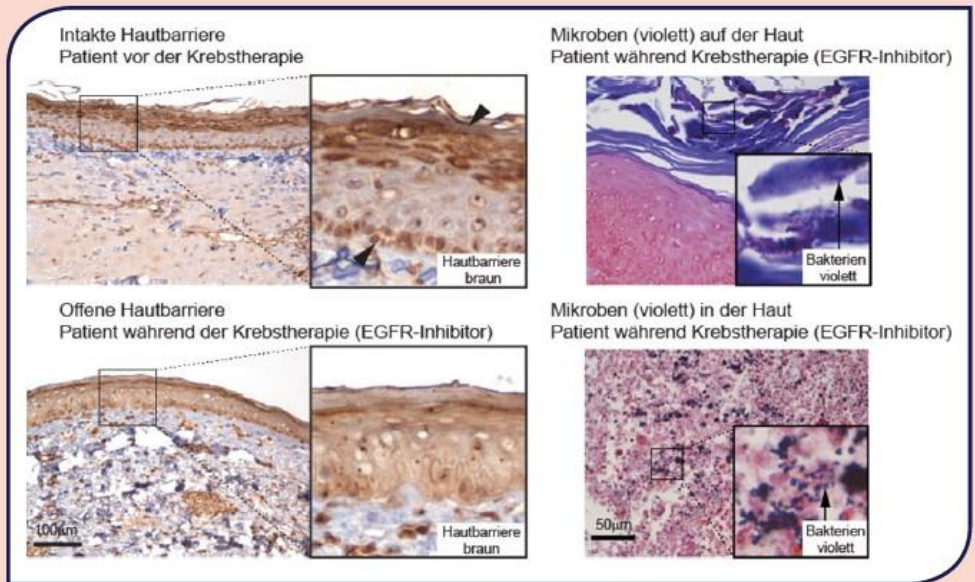
Unsere Entdeckung, dass der EGFR-Signalweg für den Haardurchbruch und in weiterer Folge für die Nebenwirkungen wie Akne, Pusteln, etc. verantwortlich ist, hat uns veranlasst, nach Hemmstoffen für diese klinische Manifestation zu suchen. Wir konnten zeigen, dass alternative Wachstumsfaktoren mit identem Signalweg den EGFR-abhängigen, gestörten Haardurchbruch mit pathologischen Folgen (Akne, Pusteln) verhindern können. Der Nachweis der Schlüsselrolle des Mikrobioms der Haut bei diesem Nebenwirkungsspektrum eröffnet weitere Möglichkeiten für eine Intervention.

In unserem Modell konnten wir nachweisen, dass idealerweise bereits parallel zur EGFR-Therapie mit der Vorbeugung/Prävention der Nebenwirkungen begonnen werden muss, um diese pathogene Veränderung der Hautflora zu verhindern.

Um eine möglichst rasche Umsetzung dieser Erkenntnisse der Grundlagenforschung in der Klinik zu ermöglichen, müssen diese neuen Ansätze zur Prävention der Nebenwirkungen bei KrebspatientInnen im Detail untersucht werden.



Dr. Bauer forscht mit Dr. Klufa intensiv und möchte bald Erfolge präsentieren.



**Hautquerschnitt bei einem Patienten vor und während der Krebstherapie (EGFR-Inhibitor).**

**Linke Abbildung oben:** Filaggrin (wichtiges Hautstrukturprotein) markiert eine intakte Hautbarriere vor der Krebstherapie (dunkelbraun, siehe Pfeilspitzen)

**Linke Abbildung unten:** Filaggrin geht während der Krebstherapie verloren, die Hautbarriere ist nicht mehr intakt.

**Rechte Abbildungen:** Bakterielle Besiedelung auf (oben) und in der Haut (unten) von Gram-positiven Bakterien (Verfahren nach Gram zeigen Bakterien, die sich violett anfärben; siehe Pfeile.)

Im Speziellen müssen wir das Mikrobiom der Haut während der Krebstherapie analysieren und überwachen, um eine Dysbiose (Ungleichgewicht) bzw. den Befall mit pathogenen Keimen zu verhindern. Die Überwachung des Mikrobioms erfolgt durch das Sequenzieren der bakteriellen „Fußabdrücke“ in Form der Ribosomalen RNA vor und während der Krebstherapie.

Im Rahmen dieser geplanten klinischen Studie sollen die Ergebnisse der Sequenzierung mit dem Schweregrad der Hautentzündung korreliert werden, mit dem Ziel, PatientInnen auf Basis des Mikrobiom-Musters individuell behandeln zu können.

Wir wollen mit unserer Forschungsarbeit zu einer besseren Verträglichkeit der zielgerichteten Krebstherapie beitragen. Die Überwachung und das Management der Nebenwirkungen soll die Durchgängigkeit der Therapie ermöglichen und einen vorzeitigen Abbruch verhindern.

Unser Forschungsziel ist, die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern, deren Stigmatisierung zu reduzieren und somit die Erfolgsaussicht der zielgerichteten Krebstherapien zu erhöhen.

# Forschung rettet Leben

Um dieses Ziel zu erreichen, benötigen wir dringend 50.000,- Euro für das notwendige Sequenzieren der mikrobiellen „Fußabdrücke“ vor und während der Krebstherapie.



Ein Sequenziergerät der neuesten Generation steht in einem externen Speziallabor bereit.

Für die enorm hohen Kosten der Sequenzierungen benötigen wir zusätzliche finanzielle Mittel.

**100,- Euro** werden pro Untersuchung benötigt. Bei 10 Zeitpunkten pro PatientIn, ergibt das 1.000,- Euro, 50 PatientInnen werden an der Studie teilnehmen, um signifikante Aussagen zu treffen.

**Bitte unterstützen Sie dieses Forschungsprojekt mit Ihrer Spende. Mit 100,- Euro machen Sie eine Sequenzierung möglich, doch jede Spende hilft, das Ziel zu erreichen.**

**Ihre Spende für die Forschung im Kampf gegen Krebs.**

**Danke für Ihre Unterstützung.**

## Kontakt

Institut für Krebsforschung  
Medizinische Universität Wien; Borschkegasse 8a, 1090 Wien

[www.meduniwien.ac.at/krebsforschung](http://www.meduniwien.ac.at/krebsforschung)

Spendenkonto: IBAN AT30 2011 1404 1007 0711

Der Schutz Ihrer Daten ist uns ein wichtiges Anliegen. Alle Informationen dazu finden Sie unter: [www.meduniwien.ac.at/datenschutz](http://www.meduniwien.ac.at/datenschutz)

Impressum: Ausgabennummer 08/19. Für den Inhalt verantwortlich:

Medizinische Universität Wien; Institut für Krebsforschung.

Fotos: © Institut für Krebsforschung, iStock, Shutterstock, Gerald Timelthaler, Thomas Bauer, Jörg Klufa, Abbildung Seite 2: Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. J Gastrointest Oncol 2013; Stand: August 2019



**Titelbild: Haarfollikel (blau markiert die Zellkerne): Aktivierte Immunzellen (rot) stellen sich zum Kampf gegen eindringende Bakterien während der Krebstherapie.**