

## Press release

### Universitätsklinikum Würzburg

#### Kirstin Linkamp

07/20/2023

<http://idw-online.de/en/news818140>

Research results, Scientific Publications  
Biology, Medicine  
transregional, national



## Vom Schwimmer im Strömungskanal

**Die Universitätsmedizin Würzburg und ihr Spin-Off CatalYm zeigen in der Fachzeitschrift Nature Communications erstmals die Wirkung des Zytokins GDF-15 auf die LFA-1/Zelladhäsionsachse bei Tumor-assoziierten T Zellen. Eine erhöhte GDF-15-Expression beeinträchtigt die Immunantwort auf den Tumor und verhindert den Erfolg einer Immuntherapie.**

Würzburg. Unser Immunsystem schützt uns vor körperfremden Eindringlingen oder krankhaft veränderten Zellen. Die Evolution hat jedoch Toleranzmechanismen entwickelt, die das Immunsystem zum Stillhalten bewegen. Ohne solche Toleranzsignale würde ein Embryo, der ja zur Hälfte väterliche Gene hat, vom mütterlichen Immunsystem abgestoßen werden. Aus eben diesem Grund ist die tumorimmunologische Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jörg Wischhusen in der Frauenklinik am Universitätsklinikum Würzburg angesiedelt. „Wir lernen von der feto-maternalen Toleranz“, erklärt Wischhusen. „Das heißt: Wir suchen nach Toleranzmechanismen, die den Fötus schützen und die sich Tumore zu eigen machen, um sich den gleichen Schutz zu verschaffen wie der Embryo.“

GDF-15 kann als Biomarker Versagen einer Immuntherapie vorhersagen

Schon vor vielen Jahren hat der Biochemiker mit seinem Team den Wachstumsdifferenzierungsfaktor GDF-15 (Growth/Differentiation Factor 15) als wichtige Zielstruktur identifiziert. Das Protein GDF-15 führt dazu, dass Immunzellen gar nicht erst zum Fötus gelangen, sondern einfach im Blutstrom am neuen, väterliche Antigene exprimierenden Gewebe vorbeischwimmen. Ein niedriger GDF-15-Spiegel bedeutet für Schwangere ein erhöhtes Risiko, dass ihr Immunsystem den Fötus abstößt. In der Krebstherapie wiederum geht ein erhöhter GDF-15 Spiegel mit einer schlechteren Prognose einher. In einer Studie im Wissenschaftsjournal Nature Communications konnte die Würzburger Arbeitsgruppe gemeinsam mit CatalYm, einer inzwischen in München beheimateten Ausgründung der Julius-Maximilians-Universität, zeigen, dass GDF-15 ein zentraler Faktor der Resistenz gegen Immuntherapien bei verschiedenen soliden Tumoren ist. Die Studie schlägt dabei den Bogen von molekularen Mechanismen über zelluläre Modelle und Mausmodelle bis hin zu Beobachtungen am Menschen. Untersucht wurden Melanome (Hauttumore) und Kopf-Hals-Tumore sowie im Tiermodell Kolon- und Pankreaskarzinome (Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs).

Hoher GDF-15 Spiegel bedeutet schlechte Prognose bei aktuellen Immuntherapien

Wie stark GDF-15 den Erfolg einer Immuntherapie beeinflusst zeigen Blutproben, die Melanom-Patientinnen und Patienten abgenommen wurden, bevor sie eine Immuntherapie mit anti-PD-1-Antikörpern erhielten. PD-1 steht für Programmed Cell Death 1 und ist der Rezeptor für den von vielen Tumoren exprimierten Liganden PD-L1, der T Zellen regelrecht entwapfnet. PD-1-Antikörper, die aus der heutigen Krebstherapie nicht mehr wegzudenken sind, unterbrechen dieses inhibitorische Signal, sodass die T Zellen wieder ihrer eigentlichen Arbeit nachkommen und den Tumor bekämpfen können. Immuntherapien mit diesen so genannten Checkpoint-Inhibitoren bieten vielen Krebspatientinnen und -patienten realistische Heilungschancen. Die Ansprechraten liegen aber bei den meisten Tumorarten im unteren zweistelligen Prozentbereich.

„Diejenigen Melanompatientinnen und -patienten, die eine niedrige GDF-15-Konzentration im Serum aufwiesen, hatten sehr gute Überlebenschancen, wohingegen diejenigen mit einem hohen GDF-15-Wert nicht auf die Immuntherapie angesprochen haben“, schildert Jörg Wischhusen anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. „Dass Überlebenskurven basierend auf einem einzigen Marker so weit auseinandergehen ist einer der stärksten Effekte, die bislang beschrieben wurden.“

GDF-15 blockiert die Rekrutierung von LFA-1-abhängigen T-Zellen

Doch warum ist das so? Wie kann GDF-15 die Immunzellen so wirksam hemmen? Hier kommt das Integrin LFA-1 (leukozytenfunktionsassoziiertes Antigen 1) ins Spiel. Seine Bindung an das Adhäsions-Molekül ICAM-1 sorgt für eine entscheidende Zell-Zell-Interaktion, damit aktivierte Immunzellen an ihren Bestimmungsort gelangen. Wischhusen vergleicht die Immunzelle mit einem Schwimmer im Strömungskanal. Nachdem sie im Lymphknoten aktiviert wurde macht sie sich in der Blutbahn auf den Weg zum Tumor, schafft es aber nicht, sich mit ihren Armen, den Integrinen, an den Griffen im Strömungskanal festzuhalten, sich herauszuziehen und zum Tumor ins Gewebe zu gelangen, um diesen zu bekämpfen. Denn GDF-15 verhindert die Aktivierung der Zelladhäsionsachse LFA-1/ICAM-1, es schwächt gewissermaßen die Schultermuskulatur des Greifarms der Immunzelle.

Neutralisierung von GDF-15 verbessert Immunantwort

„Tatsächlich ist dies die erste Studie weltweit, die eine Verbindung zwischen GDF-15 und der LFA-1/ICAM-1 Zelladhäsionsachse auf T-Zellen zeigt“, berichtet Dr. Markus Haake, Vice President Pharmacology der CatalYm GmbH und Erstautor der Studie. Somit sei GDF-15 ein interessanter Biomarker, aber auch eine Option in der Therapie, betont Haake, der als ehemaliger Mitarbeiter der AG Wischhusen CatalYm mitbegründet hat. Wenn GDF-15 die Rekrutierung von LFA-1-abhängigen T-Zellen blockiert, so könnte wiederum eine Blockade von GDF-15 die Infiltration der Immunzellen in den Tumor und schlussendlich den Erfolg der Immuntherapie verbessern.

Mit Visugromab verfügt das Biotech-Start-up CatalYm über einen Antikörper, der GDF-15 neutralisiert und mit einer Anti-PD-1-Therapie kombiniert wird. Die aussagekräftigen Daten aus der Phase-1-Studie belegen das erhebliche klinische Potenzial von Visugromab, das inzwischen in einer multizentrischen und internationalen Phase-2-Studie (GDFATHER = GDF-15 Antibody-mediaTed Human Effector Cell Relocation Phase 2) mit Würzburger Beteiligung untersucht wird.

Gelungene Translation und Hoffnung für verschiedene Tumorarten und Therapien

Jörg Wischhusen blickt stolz auf die gelungene Translation, die er mit seiner Arbeitsgruppe geschafft hat: „Wir haben den Mechanismus von der Idee über die ersten Daten, Entwicklung eines Antikörpers, Gewinnung von Investoren, dem Liefern weiterer Evidenz aus Modellen und aus klinischen Korrelationen soweit gebracht, dass dieser GDF-15-neutralisierende Antikörper jetzt klinisch eingesetzt wird.“

„Natürlich müssen wir noch vorsichtig sein, aber es gibt gute Anzeichen, dass die Immunzellen im Tumor landen und wir mit der Kombination aus GDF-15-neutralisierenden Antikörpern und Immuntherapie Menschen mit verschiedenen Tumorarten helfen können, für die es keine therapeutische Option mehr gibt und denen sonst wirklich nicht mehr geholfen werden kann“, blickt Markus Haake hoffnungsvoll in die Zukunft.

Original publication:

Studie: Tumor-derived GDF-15 blocks LFA-1 dependent T cell recruitment and suppresses responses to anti-PD-1 treatment, nature communications: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39817-3>  
<https://www.nature.com/articles/s41467-023-39817-3>

URL for press release: <https://www.catalym.com/> Spin-off der Universitätsmedizin Würzburg



Jörg Wischhusen (links), Professor für Experimentelle Tumorummunologie an der Universität Würzburg, und Markus Haake, Vice President Pharmacology bei CatalYm, forschen schon seit vielen Jahren daran, wie GDF-15 die Immuntherapie beeinflussen kann.

Dominik Gierke

Dominik Gierke / CatalYm