

Ein neues Kapitel in der Therapie des Melanoms

Grundlegende Erkenntnisse über die Immunantwort auf Krebszellen haben in jüngster Zeit neue Therapieansätze eröffnet. Die Behandlung des Melanoms mit monoklonalen Antikörpern hat zu eindrucklichen Resultaten geführt. Möglicherweise lässt sich diese Therapie künftig auch erfolgreich gegen andere Malignome einsetzen.

Schon Anfang des letzten Jahrhunderts experimentierten Forscher mit der Idee, das körpereigene Immunsystem zur Krebsbekämpfung einzusetzen. Nach ersten immuntherapeutischen Versuchen mit Kaninchenserum zur Behandlung des Eierstockkrebses berichtete das «St. Galler Tagblatt» 1923, dass «einmal die Zeit kommen wird, in welcher die Wissenschaft [über den Krebs] triumphieren wird» (1). 90 Jahre später ist diese Voraussage zum Teil eingetroffen. Im Speziellen wurde die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms – bisher nur schwer therapierbar – in den letzten drei Jahren durch neue immuntherapeutische Ansätze regelrecht revolutioniert und führt in manchen Fällen zu einer dauerhaften Krebskontrolle. Ähnliche Resultate werden in der Behandlung des Lungenkrebses gemeldet, und man kann sich der Hoffnung nicht ganz entziehen, dass damit ein neues Kapitel in der Krebsbekämpfung aufgeschlagen wird.

Von Prof. Dr. med. Michael Krauthammer

Yale University School of Medicine
Program for Computational Biology and
Bioinformatics, Department of Pathology
New Haven, CT 06511, USA
michael.krauthammer@yale.edu



Das Immunsystem spielt darin eine wichtige Rolle, sei es durch die Kontrolle von Infektionen mit onkogenen Viren oder aber durch kontinuierliches Erkennen und Eliminieren von mutierten Zellen mittels der angeborenen oder erworbenen Immunantwort (2). Ein tieferes Verständnis der erworbenen Immunantwort ist von besonderem Interesse, da es die Grundlage für den erwähnten Durchbruch in der Melanomtherapie bildete. Die erworbene Immunantwort erkennt «fremde» Peptide, die an der Zelloberfläche von Tumorzellen präsentiert werden. Diese Peptide stammen von Zellproteinen, die in normalen Zellen nicht exprimiert werden, oder Proteinen mit erworbenen Veränderungen in der Aminosäurekette, hervorgerufen durch mutierte DNA der Krebszellen. Kleine Abschnitte dieser Aminosäureketten werden dann als Peptide exprimiert, welche von den Immunzellen als fremd erkannt werden und zur Elimination der Tumorzellen führen. Es ist ein Triumph der Wissenschaft, dass die hochkomplexen zellulären und molekularen Mechanismen, die diese potente Krebsimmunüberwachung ermöglichen, heute im Wesentlichen verstanden werden.

Trotz der natürlichen Immunkontrolle entwickeln einzelne Tumorzellen die Fähigkeit, sich der Überwachung zu entziehen (in der Fachliteratur als «escape» bezeichnet) und sich zum klinischen Tumor zu entwickeln.

Trotz der natürlichen Immunkontrolle entwickeln einzelne Tumorzellen die Fähigkeit, sich der Überwachung zu entziehen (in der Fachliteratur als «escape» bezeichnet) und sich zum klinischen Tumor zu entwickeln.



Old Campus Courtyard, Yale University, New Haven, CT, USA

Eine ihrer Strategien ist das Expressieren von Proteinen, die die erworbene Immunantwort gezielt unterdrücken. Eine lange Liste dieser immunsuppressiven Proteine ist unterdessen bekannt; am meisten machen CTLA-4, PD-1 und PD-L1 von sich reden. PD-1-L1, zum Beispiel, wird von Melanomzellen exprimiert, die sich damit aktiv gegen die Immunüberwachung schützen. In den letzten Jahren sind nun etliche monoklonale Antikörper, die sich gegen diese Proteine richten, auf den Markt gekommen (3). Die neuartige Medikamentengruppe wird in der Fachliteratur als «immune checkpoint inhibitors» beschrieben. Die klinischen Resultate dieser Antikörpertherapie sind bei der Melanomtherapie eindrucklich: Es wird über eine nachweisbare Ansprechrate bis zu 40 Prozent berichtet, die in Kombinationstherapien mit anti-PD-1 und anti-CTLA-4 zur teilweisen oder vollständigen Rückbildung des Tumors führt. Aufgrund dieser positiven Studienergebnisse sind derzeit mehrere auf Antikörpern basierende Medikamente in den USA und Europa für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Erst kürzlich wurde in den USA anti-PD-1 auch für die Behandlung des Lungenkrebses freigegeben. Es ist auch nicht auszuschliessen, dass *Immune Checkpoint Inhibitors* in Zukunft gegen eine Vielzahl von Tumorarten eingesetzt werden können.

Trotz des grossen Optimismus sind derzeit noch viele Fragen in Forschung und Klinik offen. Die breite Anwendung der *Immune Checkpoint Inhibitors* kommt einher mit zum Teil schweren Nebenwirkungen. Diese stehen mit einer Autoimmunreaktion im Zusammenhang, können aber oft durch Steroidbehandlung kontrolliert werden. Neuere Forschungsergebnisse erklären, warum gewisse Patienten gegen die Wirkung der Checkpoint Inhibitors resistent sind. So zeigt sich zum Beispiel, dass die Präsenz von histologisch nachgewiesenen Immunzellen im Tumorgewebe für die Wirkung der Medikamente ausschlaggebend ist. Nur durch bestehende tumorspezifische Immunzellen können die Checkpoint Inhibitors eine Tumorelimination bewirken.

Dieser Punkt ist von besonderem wissenschaftlichem Interesse. Es stellt sich nun nämlich die Frage, welche Faktoren die Anzahl von tumorspezifischen Immunzellen im Tumorgewebe beeinflussen. Beim Melanom ist Sonnenlicht, verglichen mit anderen Krebsarten, ein besonders starkes Karzinogen und bewirkt eine massiv erhöhte Anzahl von DNA-Mutationen (4). Die meisten dieser Mutationen haben keinen direkten Einfluss auf die Melanomentstehung, führen aber zu Tausenden von veränderten Aminosäureketten. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass «fremde» Peptide an der Oberfläche der Tumorzellen präsentiert werden. Man nimmt an, dass dies der Grund für den hohen Wirkungsgrad der Immune Checkpoint Inhibitors beim Melanom ist.

Dank neuen Sequenzierungstechnologien, die es erlauben, alle relevanten DNA-Regionen kostengünstig und schnell zu erfassen, ist es möglich, alle patientenspezifischen Tumormutationen zu erfassen. Dies erlaubt das Erkennen von Mutationen, die auf die Behandlung des einzelnen Patienten einen direkten Einfluss haben. So etwa Mutationen in BRAF, RAS oder NF1 beim Melanom, welche als Indikatoren für eine Behandlung mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren eingesetzt werden (sogenannte «targeted therapies»). Auf der anderen Seite ermöglicht die Liste der vorhandenen DNA-Mutationen, tumorspezifische Peptide, die auf den Melanomzellen exprimiert werden, vorauszusagen. Die faszinierende Konsequenz ist die eventuelle Entwicklung von patientenspezifischen Tumorimpfungen, die sich gezielt gegen diese Peptide wendet und mit deren Hilfe tumorspezifischen Immunzellen auf die Sprünge geholfen wird. Erste Versuche mit Mäusen unterstützen diese Hypothese (5) und zeigen, dass mit gezielten Impfungen die Anzahl von tumorspezifischen Immunzellen markant erhöht werden kann.

Eine Vielzahl von weiteren Strategien zur Optimierung der Immune Checkpoint Inhibition sind zurzeit in Entwicklung, wie etwa die Kombinationstherapie mit onkolytischen Viren oder aber die gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die in die epigenetischen Prozesse der Zellen eingreifen. So zeichnet sich ab, dass Melanompatienten bald ein Arsenal von Behandlungsansätzen zur Verfügung stehen wird und eine dauerhafte Krebskontrolle für eine Vielzahl von Patienten möglich sein wird.

Literatur:

1. Krauthammer M: Die neusten Ergebnisse in der Krebsbehandlung. St. Galler Tagblatt, Freitag, 17. August 1923.
2. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ: Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25; 331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486. Review. PubMed PMID: 21436444.
3. Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD: Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med*. 2014; 65: 185-202. doi: 10.1146/annurev-med-092012-112807. Epub 2013 Oct 30. Review. PubMed PMID: 24188664.
4. Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, Evans P, Bacchicocchi A, McCusker JP, Cheng E, Davis MJ, Goh G, Choi M, Ariyan S, Narayan D, Dutton-Regester K, Capatana A, Holman EC, Bosenberg M, Sznol M, Kluger HM, Brash DE, Stern DF, Materin MA, Lo RS, Mane S, Ma S, Kidd KK, Hayward NK, Lifton RP, Schlessinger J, Boggon TJ, Halaban R: Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet*. 2012 Sep; 44 (9): 1006-14. doi: 10.1038/ng.2359. Epub 2012 Jul 29. PubMed PMID: 22842228; PubMed Central PMCID: PMC3432702.
5. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, Kaabinejadian S, Hundal J, Petti AA, Ly A, Lie WR, Hildebrand WH, Mardis ER, Linette GP: Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*. 2015 May 15; 348 (6236): 803-8. doi: 10.1126/science.1253828. Epub 2015 Apr 2. PubMed PMID: 25837513; PubMed Central PMCID: PMC4549796.

Zum Autor:

Michael Krauthammer studierte Medizin in Zürich und absolvierte seine medizinische Grundausbildung in der Schweiz. 1999 ging er in die USA und erwarb einen Ph.D. für Biomedizinische Informatik an der Columbia Universität in New York. Seit 2004 ist er an der Yale University School of Medicine in New Haven, CT, als Associate Professor tätig und leitet dort eine Forschungsgruppe, die sich erfolgreich mit der Entwicklung von Modellen zur Diagnose, Prognose und künftigen therapeutischen Ansätzen von Krankheiten, insbesondere dem Melanom, beschäftigt. Über 60 Publikationen zeugen von einem beeindruckenden wissenschaftlichen Schaffen.