

Erste Erfolge und neue Forschungsprojekte

Mikrobiom in der Krebstherapie

Noch sind viele Funktionen des Mikrobioms nicht vollständig geklärt. Doch bei immer mehr Krankheiten konnte man eine Assoziation mit einer Veränderung des Mikrobioms feststellen. Deshalb wird versucht, die Krankheiten durch Veränderung des Mikrobioms zu beeinflussen. Prof. Dr. Michael Scharl, Leitender Arzt, stv. Klinikdirektor Forschung und Lehre, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, zeigte einige interessante Beispiele, welche Rolle das Mikrobiom in der Krebstherapie spielen kann und wohin die Forschung geht.

Ein gesundes Mikrobiom enthält viele unterschiedlichen Bakterienspezies. Nach einer Antibiotikagabe und anderen Schädigungen wird diese Vielfalt reduziert. Auch das Mikrobiom von älteren Menschen ist im Vergleich zu jungen deutlich weniger divers.

Verschiedene Krankheiten sind mit einem wenig diversen Mikrobiom assoziiert (Dysbiose) (2). Hierzu zählen: Pilzkrankungen, Magendarmerkrankungen (chronisch Erkrankungen, Zöliakie), Diabetes Typ 2, Autoimmunkrankheiten, Adipositas, verschiedene kardiovaskuläre Krankheiten, aber auch Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und das Kolonkarzinom. Diese Liste ist nicht vollständig. Es bleibt allerdings die Frage, ob die Veränderungen im Darm letztlich die Ursache oder die Folge einer Erkrankung sind.

Stuhltransplantation

Es gibt verschiedene Strategien, das intestinale Mikrobiom zu modulieren (3), beispielsweise eine Umstellung der Ernährung oder die Gabe von Prä- und Probiotika. Zu einer nachhaltigen Veränderung des Mikrobioms führt die Stuhltransplantation (fäkale Mikrobiota-Transplantation = FMT). Bei der antibiotika-resistenten Infektion mit *Clostridioides difficile* ist die FMT zu 90% erfolgreich und bereits in der klinischen Routine etabliert. Nun wird die FMT auch bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern untersucht.

Mikrobiom und Krebs

Bei der Entstehung des Dickdarmkrebses konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass die Darmbakterien direkt oder über die Produktion bestimmter Metabolite zur Krebsentstehung beitragen (4, 5).

Bei gewissen onkologischen Therapien konnte die Bedeutung des Mikrobioms gezeigt werden. Die Immuntherapien mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren haben bei vielen Krebsformen zu grossen Erfolgen geführt. Doch auch die Zusammensetzung des Mikrobioms spielt für den Therapieerfolg der Checkpoint-Inhibitoren eine Rolle. Bei Respondern findet sich eine andere bakterielle Signatur im Darm als bei Non-Respondern (6). Dies eröffnet potenziell auch Möglichkeiten, durch Beeinflussung des Mikrobioms, z. B. durch FMT das Ansprechen auf die Therapie zu erhöhen.

Zwei kleine Studien haben unabhängig voneinander die Wirkung einer FMT gezeigt. Bei je 15 Melanompatienten, die primär nicht auf die Checkpoint-Inhibitoren ansprachen, wurde Stuhl von Therapierespondern transplantiert. Dadurch konnte jeweils bei einem Drittel der Patienten die Wirksamkeit auf die Checkpoint-Inhibitoren induziert werden (7, 8). Die FMT induziert die Akkumulation von zytotoxischen CD8+-Zellen im Tumorgewebe bei den vorherigen Nicht-Respondern. Diese Resultate konnten schon durch eine einzige FMT bei austherapierten Melanompatienten erreicht werden.

FMT-Machbarkeitsstudie im USZ

«Aufgrund dieser ermutigenden Resultate haben wir eine eigene Studie gestartet», berichtet Prof. Scharl. Eine Machbarkeitsstudie will durch FMT das Darm-Mikrobiom modulieren und bei Patienten, die nicht auf die Immuntherapie angesprochen haben, eine Wirksamkeit induzieren. Diese Studie erweitert die Anwendung der FMT auf Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen, um die Wirksamkeit der FMT als neue Option in der Krebstherapie zu untersuchen (9). Transplantiert wird der Stuhl von Patienten, die sehr gut auf eine Immuntherapie angesprochen haben.

Funktionen des Mikrobioms

1. Schutz

- Verdrängung pathogener Keime
- Produktion antimikrobieller Faktoren
- Erhaltung der Darmschleimhaut

2. Immunfunktion

- Entwicklung des Immunsystems
- Induktion von IgA
- Produktion kurzkettiger Fettsäuren

3. Metabolische Funktion

- Synthese: Vitamine, Gallensäuren
- Produktion: kurzkettige Fettsäuren
- Verarbeitung und Abbau: Giftstoffe und Nahrungsbestandteile
- Energieproduktion

Die Studie will auch zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus beitragen. So soll untersucht werden, welche Bakterien und welche Moleküle letztlich zum Therapieansprechen führen. So könnte man entweder Patienten identifizieren, die besonders als Spender geeignet sind oder insbesondere die einzelnen Bakterien oder Metaboliten identifizieren, die letztlich den Therapieerfolg verursachen. Dadurch würde eine gezielte Therapie mittels dieser spezifischen Bakterien/Moleküle möglich.

Clostridien als Immuntherapie?

Beim Kolonkarzinom wirkt die Immuntherapie nur bei einer kleinen Gruppe von Patienten. Nun soll versucht werden, ob Bakterien als Immuntherapie eingesetzt werden können. Die Zusammensetzung der Darmbakterien im Stuhl von Patienten mit Dickdarmkarzinom unterscheidet sich stark von der Mikrobiomzusammensetzung von Gesunden.

Verschiedene Kombinationen von Bakterien, welche im Darm von Darmkrebspatienten stark reduziert sind, wurden dann im Tierversuch an Mäusen mit Darmkrebs verabreicht. Die Gabe von 4 Clostridiales-Bakterien, die gesunde Menschen natürlicherweise im Darm haben, führten bei Mäusen mit Krebs zu einer deutlichen Tumorreduktion. Die orale Gabe von 4 Clostridiales-Bakterien, die gesunde Menschen natürlicherweise im Darm haben, führte bei Mäusen mit Krebs zu einer deutlichen Tumorreduktion. Es kam zu einer ausgeprägten Infiltration von CD8-Zellen (Tumorkillerzellen) im Tumorgewebe. Auf molekularer Ebene lösen die Bakterien damit den gleichen Mechanismus aus, wie die Krebs-Immuntherapie, beide inhibieren die Aktivität der Checkpoint-Mole-

küle auf der Oberfläche der CD8-positiven T-Zellen (10).

Die Zürcher Forschungsgruppe plant, in den nächsten Jahren die Bakterien, die sich in den Mausmodellen als besonders effektiv erwiesen haben, in gefriergetrockneter Form in eine ph-resistente Kapsel zu packen. Damit könnte dann eine erste Phase-1-Studie als Monotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom gestartet werden.

Barbara Elke

Quelle: Frühjahrskongress SGAIM, 1.–3.6.2023, Basel. Das Gut Mikrobiom. Prof. Michael Scharl, Leitender Arzt, stv. Klinikdirektor Forschung und Lehre, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

Referenzen:

1. Grenham S et al.: Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011 Dec 7;2:94.
2. Masenga SK et al.: Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *J Hum Hypertens.* 2022 Nov;36(11):952-959.
3. Witkowski M et al.: Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):553-570.
4. Tilg H et al.: The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 2018 Jun 11;33(6):954-964.
5. Xavier JB et al.: The Cancer Microbiome: Distinguishing Direct and Indirect Effects Requires a Systemic View. *Trends Cancer.* 2020 Mar;6(3):192-204.
6. Gopalakrishnan V et al.: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018 Jan 5;359(6371):97-103.
7. Davar D et al.: Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science.* 2021 Feb 5;371(6529):595-602.
8. Baruch EN et al.: Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science.* 2021 Feb 5;371(6529):602-609.
9. Clinical Trials.gov Identifier NCT 05273255.
10. Montalban-Arques A et al.: Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors. *Cell Host Microbe.* 2021 Oct 13;29(10):1573-1588.e7.