

Aktivierung des angeborenen Immunsystems gegen metastasierten Darmkrebs

Statt Krebszellen zu bekämpfen, helfen Makrophagen des angeborenen Immunsystems bei metastasiertem Darmkrebs den Metastasen bei ihrem Wachstum. Heidelberger Wissenschaftler haben aber auch gezeigt, dass ein gegen HIV-Infektionen eingesetzter Signalhemmstoff die Makrophagen so reaktiviert, dass sie die Fähigkeit erlangen, Krebszellen zu zerstören. In einer klinischen Phase-I-Studie hat man mit diesem Wirkstoff bereits eine Rückbildung von Metastasen beobachtet.



Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg, eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums, des Universitätsklinikums Heidelberg und der Deutschen Krebshilfe.

© NCT Heidelberg

Wenn Krebserkrankungen tödlich enden, liegt das meistens daran, dass Tumorzellen sich von ihrem Ursprungsort ausbreiten und zu Metastasen (Tochtergeschwülste) in lebenswichtigen Organen heranwachsen. Die Fähigkeit zur Metastasierung setzt unter anderem voraus, dass die Krebszellen die natürlichen Barrieren im Körper überwinden und sich dem Angriff der zu ihrer Abwehr bereitgestellten körpereigenen Immunzellen entziehen können. Einen vielversprechenden Therapieansatz stellt die Aktivierung und Stärkung des körpereigenen Immunsystems dar, sodass es

die metastasierenden Krebszellen erkennen und zerstören kann. So hatte beispielsweise Prof. Dr. Philipp Beckhove vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2015 aufgezeigt, dass aktivierte zytotoxische T-Zellen bei Darmkrebs – der zweithäufigsten Krebstodesursache in Deutschland – die Bildung von Metastasen verhindern oder zumindest verringern können. Diese T-Immunzellen sind Bestandteile der adaptiven oder erworbenen Immunabwehr. Und so hat man aus den Befunden einen neuen Ansatz zur Behandlung von Darmkrebserkrankungen entwickelt, der das Ziel hat, die adaptive Immunabwehr der Patienten zu stärken (siehe auch Link unter "Zum Weiterlesen").

Ein AIDS-Medikament zur Makrophagen-Rekrutierung gegen Krebs

Bei nicht operablem metastasierendem Darmkrebs sind solche immuntherapeutischen Ansätze aber bisher wenig erfolgreich gewesen, obwohl sich Immunzellen und deren Signalstoffe in der Nähe der Krebszellen nachweisen lassen. In diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, wenn sich Metastasen in der Leber gebildet haben, ist der Krebs nur sehr schwer zu behandeln; die Lebenserwartung beträgt nach Diagnosestellung lediglich etwa zwei Jahre. Neue Befunde von Wissenschaftlern des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT) und des Universitätsklinikums Heidelberg in Zusammenarbeit mit dem DKFZ und der Medizinischen Hochschule Hannover haben nun gezeigt, dass in diesen Fällen Zellen des angeborenen Immunsystems in der Umgebung der Metastase, vor allem Makrophagen, den Tumorzellen bei ihrem Wachstum und ihrer Ausbreitung sogar helfen. In der von Prof. Dr. Dirk Jäger geleiteten Studie zeigten die Forscher aber zugleich einen Weg auf, wie das angeborene Immunabwehrsystem mit den Makrophagen dennoch gegen den Krebs mobilisiert werden kann.

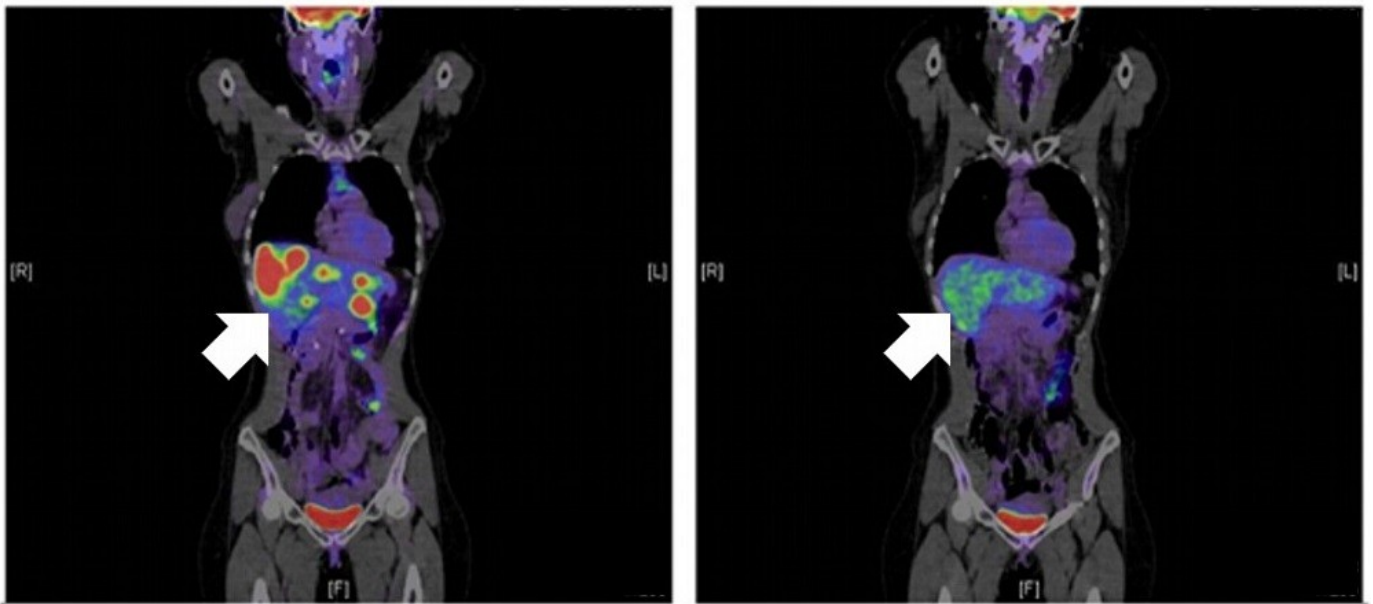
„Darmkrebsmetastasen in der Leber manipulieren die Makrophagen in ihrer Umgebung offenbar derart, dass sie das Krebswachstum fördern anstatt es zu bekämpfen; dabei spielt das Chemokin CCL5, ein Signalprotein, das in der Regel an Entzündungsprozessen beteiligt ist, eine wichtige Rolle“, erklärt Dr. Niels Halama, Arzt und Wissenschaftler in der von Jäger geleiteten Abteilung Medizinische Onkologie am NCT. In Laborversuchen konnten die Forscher nachweisen, dass CCL5 vermehrt von den T-Zellen in der Nähe der Metastasen produziert wird. CCL5 wird von dem Chemokin-Rezeptor CCR5 gebunden, der auf der Oberfläche der Makrophagen exprimiert ist.

CCR5 ist den Immunologen aus der HIV-Forschung bereits gut bekannt, denn das HI-Virus bindet bei seiner Infektion von Immunzellen an diesen Rezeptor und dringt so in die Zellen ein. Es gibt auch bereits ein zur Therapie von HIV-Infizierten zugelassenes Medikament namens Maraviroc, das als Antagonist von CCL5 die Bindung des Chemokins an CCR5, seinen Rezeptor, blockiert. Die Wissenschaftler haben nun die Wirksamkeit dieses HIV-Medikaments in präklinischen Versuchen an den Lebermetastasen von Darmkrebs getestet. Die Ergebnisse, die in der Zeitschrift *Cancer Cell*



Prof. Dr. Dirk Jäger, Ärztlicher Direktor und Leiter der Abteilung Medizinische Onkologie im NCT sowie Sprecher des Forschungsschwerpunkts Tumorimmunologie und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Angewandte Tumorummunität am DKFZ
© NCT Heidelberg

publiziert wurden, belegen, dass die Blockade von CCR5 durch Maraviroc die Tumor-assoziierten Makrophagen „umprogrammiert“, sodass sie das Tumorwachstum nicht mehr fördern, sondern die Krebszellen zerstören. Das umliegende gesunde Lebergewebe wurde nicht beeinträchtigt.



Das HIV-Medikament Maraviroc blockiert das Oberflächenprotein CCR5. Dadurch werden die Makrophagen in der Leber aktiviert, um die Metastasen zu bekämpfen. Die Metastasen in der Leber (links) verschwanden nach Behandlung (rechts).
© NCT Heidelberg

Nach diesen erfolgreichen präklinischen Experimenten konnten die Forscher den Mechanismus auch in einer Phase-I-Studie mit 14 Patienten bestätigen und einen Rückgang einzelner Metastasen beobachten. Wie Dirk Jäger berichtete, zeigten die Daten der klinischen Studie eine sehr gute Verträglichkeit des HIV-Medikaments bei den Patienten; auch das Ansprechen in Kombination mit einer Chemotherapie war vielversprechend. Mit der Blockierung des Rezeptors CCR5 durch CCL5-Antagonisten ist es zum ersten Mal gelungen, Makrophagen zur Abwehr von Tumorzellen zu reaktivieren und damit das angeborene Immunsystem für die Krebstherapie zu nutzen. Es scheint, dass die Wissenschaftler damit einem über Darmkrebs hinausgehenden, allgemeineren Prinzip auf die Spur gekommen sind. Denn auch bei Brustkrebs-Metastasen, Morbus Hodgkin und anderen Krankheiten hat man hohe Konzentrationen des Chemokins CCL5 gefunden. So wird man – nach Aussagen von Niels Halama, der auch der Leiter der klinischen Studie bei metastasiertem Darmkrebs ist – in Kürze weiterführende klinische Studien beginnen, um das Potenzial dieser neuen Option für eine Immuntherapie bei anderen Tumorerkrankungen besser zu verstehen.

Originalpublikation:

Halama N, Zoernig I, Berthel A, Kahlert C, Klupp F, Suarez-Carmona M, Suetterlin T, Brand K, Krauss J, Lasitschka F, Lerchl T, Luckner-Minden C, Ulrich A, Koch M, Weitz J, Schneider M, Buechler M W, Zitvogel L, Herrmann T, Benner A, Kunz C, Luecke S, Springfeld C, Grabe N, Falk CS, Jaeger D (2016) Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer liver metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Cancer Cell* 29: 587-601

Fachbeitrag

20.06.2016

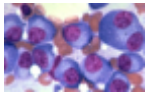
Dr. Ernst-Dieter Jarasch

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

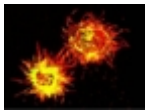
Weitere Informationen

- ▶ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Heidelberg
-

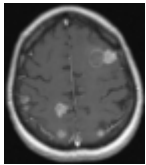
Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Neue Trends in der Immunologie



Metastasierung von Tumoren

Krebs

Leber

Metastasen

Darm

klinische Studie

Grundlagenforschung

Abwehrmechanismen

Krebsimmuntherapie

Zum Weiterlesen

- [🔗 Gemeinsame Entwicklung von Immuntherapien gegen Krebs](#)