

glied der CIMT Regulatory Research Group, die Gesamtansprechrate in 14 abgeschlossenen CAR-T-Zell-Therapie-Studien nur bei 5 % liegt.

Um genetisch veränderte T-Zellen besser kontrollieren zu können, wäre es von Vorteil, sie nach Infusion gewissermaßen an- und abschalten zu können. Deshalb haben Anja Feldmann, Dresden-Rossendorf, und ihre Kollegen spezielle CAR-T-Zellen entwickelt, die zunächst einmal untätig („inert“) sind und erst bei Bedarf durch einen von außen zugefügten Faktor gegen Tumoren vorübergehend „scharfgemacht“ werden können. Dabei handelt es sich um kurzlebige mono- oder bispezifische Moleküle etwa gegen den Zellmarker CD33 oder den Wachstumsfaktor EGFR („epidermal growth factor receptor“), die die Verbindung zwischen den zytotoxischen T-Zellen und den Tumorzellen herstellen und so die T-Lymphozyten zu den Krebszellen lenken. „Solche UniCAR-T-Zellen lassen sich wieder inaktivieren, indem die aktivierenden Faktoren weggelassen werden“, wie Feldmann berichtete. Zumindest im Tierversuch hat sich diese Strategie etwa bei soliden Tumoren als effektiv erwiesen.

„Krebs ist eine chronische Wunde, die nicht heilt“, zitierte Thomas Tüting, Magdeburg, den Pathologen Rudolf Virchow. Tatsächlich erleichtern Neutrophile die Wundheilung, und offenbar werden sie durch Tumoren manipuliert, während sie selbst die Gefäßbildung fördernde Faktoren und Entzündungsfaktoren ausschütten. Bisherige Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass diese Granulozyten die Tumorprogression eher fördern als hemmen. Deshalb gewinnt das Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten als Prognosemarker bei Krebspatienten an Bedeutung, etwa bei Darmkrebs, weniger dagegen bei Brustkrebs. Tüting und Kollegen konnten zeigen, dass unter zytotoxischen Immuntherapien Neutrophile aus dem Knochenmark in das Tumorgewebe und die angrenzenden Lymphknoten gelockt werden. In Gewebe, in denen sich T-Zellen aufhalten, wirkten Neutrophile immunsuppressiv und schränkten so die Ausbreitung der T-Zellen ein und unterdrückten deren Effektorfunktion. Dagegen hätten die Granulozyten im frühen Tumorstadium zunächst antitumorale Eigenschaften, so Tüting.

Ein für die Vermehrung von Tumorzellen wichtiger Signalweg verläuft über das Protein cMET. Laut Tüting hat sich in Tierversuchen gezeigt, dass die Hemmung des MET-Signalwegs etwa durch die Substanz Capmatinib die Vermehrung von T-Zellen in Tumoren antreibt. Möglicherweise lässt sich durch adjuvant verwendete cMET-Hemmer die antitumorale T-Zell-Aktivität erhöhen. Tatsächlich wird Capmatinib bereits etwa bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom klinisch geprüft.

### Mit Prodrug gegen Immuntherapieresistenz bei Hypoxie

Durch Überwindung der Hypoxie im Tumor sollen Resistenzen gegen eine Immuntherapie mit Checkpointhemmern überwunden werden.

Wenig Sauerstoff ist für Tumoren von Vorteil. Denn das hält ihnen offenbar die T-Zellen vom Leib und konterkariert die von Checkpointhemmern erwünschten Effekte, etwa von PD-1- oder CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“)-Hemmern. Deshalb suchen Immunonkologen schon seit langem nach einer Strategie, der Hypoxie in Tumoren gegenzusteuern und damit die Therapieresistenz aufzuheben. Klinisch geprüft wird derzeit nach Angaben von Michael Curran, Houston, TX/USA, die Substanz Evofosfamid (TH-302), ein alkylierendes

## kurz notiert

### Das Mikrobiom im Fokus der Immunonkologen

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass der Erfolg einer Krebstherapie wird unter anderem auch dadurch bestimmt wird, dass sich die Zusammensetzung der Darmflora verändert hat. Die Arbeitsgruppe um Laurence Zitvogel, Paris, Frankreich, hat bereits 2013 in Tierversuchen zeigen können, dass durch Breitbandantibiotika die Wirksamkeit des immunmodulierenden Cyclophosphamids beeinträchtigt wird. Und zwei Jahre später konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass die Wirksamkeit des CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“)-Antikörpers Ipilimumab beim malignen Melanom durch Anwesenheit von *Bacteroides fragilis* im Mikrobiom gefördert wird. Schließlich haben sie jetzt in einer noch nicht veröffentlichten Studie festgestellt, dass bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren etwa der Lunge, die mit Hemmern von PD-1 („programmed cell death protein 1“)/PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“) behandelt wurden und zudem Antibiotika erhielten, das Gesamtüberleben kürzer war als ohne Antibiotika.

Auch der grampositive Keim *Enterococcus (E.) hirae* verändert offenbar die intestinale und systemische Immunlage, wie Zitvogel berichtet hat. Dies geschieht durch bakterienspezifische T1- und durch pathogene T17-Helferzellen. Bei mehr als 100 Patienten haben Zitvogel und ihre Kollegen die Fäzes analysiert, um Unterschiede bei Patienten mit und ohne Ansprechen auf eine Immuntherapie herauszufinden. Am besten korrelierte demnach das Vorhandensein von *Akkermansia muciniphila* und *Alitipes* spp. (*Bacteroides*-Arten) mit dem jeweils besten Therapieergebnis.

Schließlich konnten die Wissenschaftler im Tierversuch nachweisen, dass sich die Sensitivität für eine PD-1-Blockade durch Fäzes von Krebspatienten, die mit einem solchen Checkpointhemmer behandelt worden waren, übertragen lässt. Das Ansprechen der Tiere auf den Inhibitor sei signifikant besser gewesen, wenn sie Fäzes von Patienten mit gutem Therapieansprechen erhalten hatten. *E. hirae* sei ein wertvolles Probiotikum gegen Krebs, auch als „oncomicrobiotic“ bezeichnet, mit dem sich die Wirksamkeit des häufig genutzten immunmodulierenden Alkylans Cyclophosphamid verbessern lasse, so Zitvogel.

Peter Leiner

3<sup>rd</sup> CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival vom 6. bis 9. September 2017 in Mainz

Prodrug, das durch eine mangelnde Sauerstoffversorgung aktiviert wird. Aus Versuchen zum Prostataadenokarzinom im Tiermodell TRAMP-C2, „das der Realität am nächsten kommt“, war hervorgegangen, dass der beste Therapieerfolg durch die Kombination eines Checkpointhemmers mit Evofosfamid erzielt wird, gemessen an der Reduktion des Prostatakarzinomvolumens.

Wie Curran berichtete, wurde eine Phase-I-Studie initiiert, in der die Wirksamkeit des Checkpointhemmers Ipilimumab in Kombination mit Evofosfamid bei vier Tumorentitäten geprüft wird: Prostata- und Pankreaskarzinom sowie HPV (humane Papillomaviren)-negativer Kopf-Hals-Tumor und Melanom. In den ersten fünf Wochen erhalten die Patienten zweimal den Checkpointhemmer und viermal Evofosfamid. Bis zur zwölften Woche folgen nur noch zwei Ipilimumab-Applikationen. Vor einigen Wochen ist der erste Patient am MD Anderson Cancer Center in Houston, TX/USA, behandelt worden. Insgesamt 69 Patienten sollen in der Studie die Kombinationstherapie erhalten.

Peter Leiner

3<sup>rd</sup> CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival vom 6. bis 9. September 2017 in Mainz