

Hodgkin-Lymphom

Ist eine EBV-Infektion die Ursache?

Es mehren sich Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Epstein-Barr-Viren und Morbus Hodgkin (HL).

Bereits Anfang der 1970er-Jahre entdeckten Forscher bei HL-Patienten erhöhte Titer von Antikörpern, die gegen EBV-Antigene gerichtet waren. Sie treten offenbar bereits vor der Entwicklung des Lymphoms auf. Die britischen EBV-Experten Paul G. Murray von der University of Birmingham und Lawrence S. Young von der University of Warwick erinnerten nun daran, dass für eine kausale Beziehung die Infektion von Tumorzellen mit dem Virus unerlässlich ist. Dies sei bereits in den ersten serologischen Studien beim Morbus Hodgkin beobachtet worden. Schon 1985 hätten

Forscher das Antigen EBNA1 („Epstein-Barr nuclear antigen 1“) in Reed-Sternberg-Zellen (Hodgkin-Zellen) nachgewiesen. Bei fast jeder vierten Hodgkin-Biopsie sei zudem EBV-DNA in den



Bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden erhöhte EBV-Antikörper-Titer nachgewiesen.

Reed-Sternberg-Zellen nachgewiesen worden.

Anfang der 1990er-Jahre hätten Wissenschaftler schließlich die von EBV kodierten Proteine LMP1 („latent membrane protein-1“), LMP2 und EBNA1 in den Hodgkin-Zellen gefunden. Alle drei Proteine sind an der Pathogenese des Morbus Hodgkin beteiligt, etwa indem die Genexpression in den Hodgkin-Zellen teilweise verändert wird. Darüber hinaus beeinflussen die Latent-Gene von EBV offenbar die Zusammensetzung der Tumormikroumgebung.

Neue Optionen gegen EBV-assoziierte Tumorerkrankungen inklusive Morbus Hodgkin, die derzeit entwickelt würden, sind Impfstoffe auf Basis von Virusproteinen oder -peptiden sowie synthetische EBNA1-Hemmer.

Peter Leiner

Murray PG et al. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(7):591-6

Chemotherapie und Immuncheckpointblockade

Mehr Nebenwirkungen bei Kombination

Mehr schwere Nebenwirkungen treten unter der Kombination von Chemotherapie und Immuncheckpointblockade bei Patienten mit metastasierten soliden Tumoren im Vergleich zur Monotherapie auf. Eine erhöhte Mortalität wurde jedoch nicht beobachtet.

In einer Metaanalyse wurden die Daten von 4.379 Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, kleinzelligem Lungenkarzinom oder malignem Melanom aus zehn Studien begutachtet. 2.026 Patienten hatten eine Monotherapie mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab oder eine Kombinationschemotherapie erhalten, 2.353 Patienten einen Checkpointhemmer (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Atezolizumab) in Kombination mit einer Chemotherapie.

Unter der Kombination von Immuncheckpointblockade und Chemotherapie traten mehr Nebenwirkungen im Grad 3 oder 4 auf als unter den Monotherapien (53,68 vs. 41,41 %; Relatives Risiko [RR] 1,32). Auch brachen mehr Patienten unter einer Kombinationstherapie die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab als unter

einer Monotherapie (22,52 vs. 9,28 %; RR 2,31). Subgruppenanalysen zeigten einen Trend zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen unter der Anti-CTLA-4-Antikörpertherapie ($p = 0,07$). Die Behandlung wurde bei der Kombination von Anti-CTLA-4-Antikörpertherapie und Chemotherapie häufiger wegen Nebenwir-

kungen abgebrochen als bei Kombination von PD-1/PD-L1-Blockade und Chemotherapie (RR 3,22 vs. 1,34).

Ein erhöhtes Sterberisiko fand sich unter den Kombinationstherapien nicht (Todesfälle 2,30 vs. 1,43 %; RR 1,30; $p = 0,24$).

Kathrin von Kieseritzky

Carretero-González A et al. Comparative safety analysis of immunotherapy combined with chemotherapy versus monotherapy in solid tumors: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 2019;10(35):3294-301

kurz notiert

Kannibalismus unter Krebszellen

Um eine Chemotherapie zu überstehen, verspeisen bestimmte Brustkrebszellen ihre malignen Nachbarn. Darauf deuten zumindest aktuelle In-vitro- und Tiermodelldaten hin [Tonnessen-Murray et al. *J. Cell Biol.* 2019; <http://doi.org/dbngj>]. US-Forscher um Crystal A. Tonnessen-Murray hatten einen bestimmten Tumorzelltyp namens SASP („senescence-associated secretory phenotype“) bei Brustkrebs näher untersucht. SASP tritt u. a. dann auf, wenn p53-Wildtyp-Tumorzellen mit einer Chemotherapie attackiert werden. Dabei sterben die malignen Zellen eher nicht ab, sondern stellen die Teilung ein (Seneszenz) und geben (proinflammatorische) Botenstoffe ab. Das kurbelt die Tumorgenese wieder an und könnte erklären, warum SASP-Betroffene eine besonders schlechte Prognose aufweisen.

Das Team um Tonnessen-Murray berichtete nun, dass SASP-Zellen, die sich andere SASP- und Nicht-SASP-Tumorzellen einverleiben, länger lebten, als SASP-Zellen ohne kannibalistisches Verhalten. Der Überlebensvorteil könnte daher rühren, dass die „Kannibalenzellen“ Energie und wichtige Zellbestandteile aus den verspeisten Zellen aufnehmen. Dazu passt, dass bei ihnen Gene stärker exprimiert werden, welche sonst in Leukozyten aktiv sind, die Keime und Zelltrümmer phagozytieren. Auch sei die für die Verdauung relevante Zellorganelle – das Lysosom – bei den kannibalischen Zellen vergrößert.

Moritz Borchers