

Metastasierter Darmkrebs

Neue Therapie nutzt angeborenes Immunsystem

Eine Darmkrebserkrankung mit Metastasen ist schwer zu behandeln. Das Forscherteam um N. Halama et al. haben nun herausgefunden, dass sich Metastasen das Immunsystem zum Komplizen machen. Dabei spielen Makrophagen eine zentrale Rolle.

Halama N et al. Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer liver metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Cancer Cell* 2016; 29: 587–601

Offenbar werden die Makrophagen in der Leber von den Metastasen derart beeinflusst, dass sie den Tumorzellen helfen zu wachsen und sich zu verbreiten. Ursache ist ein Signalweg, den auch das HI-Virus als Eintrittspforte in menschliche Zellen nutzt. Ein Hemmstoff wird bereits bei HIV-Infizierten therapeutisch eingesetzt. Die Wirkung des Medikaments wurde nun in präklinischen Laborversuchen und in einer anschließenden Studie an 14 Patienten mit metastasiertem Darmkrebs erfolgreich getestet.

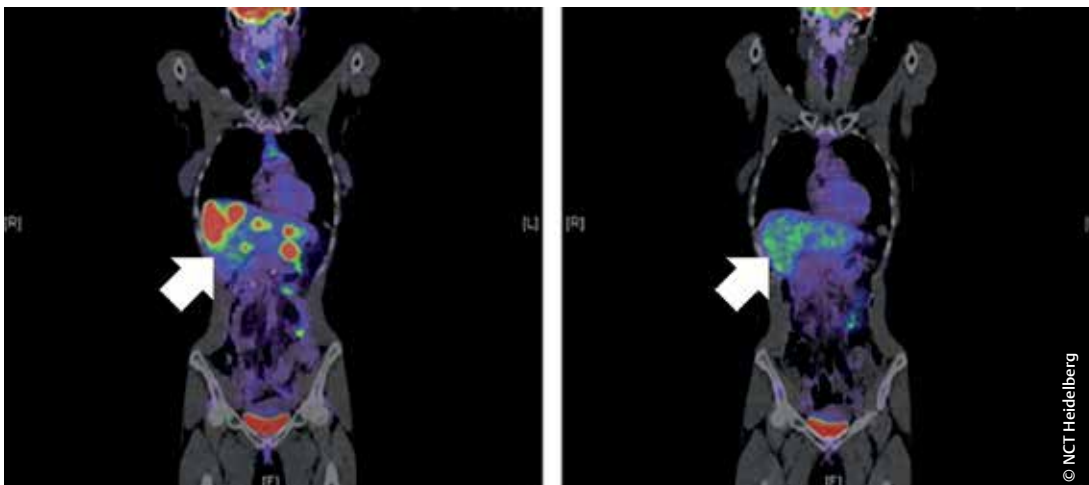
Die Lebenserwartung von Patienten mit nicht-operablem metastasiertem Darmkrebs beträgt etwa 24 Monate. In dem fortgeschrittenen Stadium sind die noch verfügbaren Therapieoptionen gering. Immuntherapeutische Ansätze sind bisher wenig erfolgreich, obwohl sich Immunzellen und deren Signalstoffe in der Nähe der Krebszellen nachweisen lassen. Aktuelle Immuntherapien haben das Ziel, die erworbene Immunabwehr zu stärken. Dabei sollen vor allem T-Zellen gegen die

Tumorzellen aktiviert werden. Ziel der Studie war es, auch den angeborenen Teil des Immunsystems zu mobilisieren. Dazu wurden die Immunzellen, insbesondere die Makrophagen, aus dem Gewebe um Lebermetastasen von Darmkrebspatienten genauer untersucht. Die ursprüngliche Vermutung, dass auch die Immunabwehr in den Metastasen noch eine gewisse Wirksamkeit gegen den Tumor hat wurde so revidiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Metastasen die Makrophagen in ihrer Umgebung so manipulieren, dass sie das Krebswachstum sogar fördern, statt es zu bekämpfen. Eine wichtige Rolle spielt dabei das Signalprotein CCL5, das in der Regel an Entzündungsprozessen beteiligt ist, weil es Immunzellen in das Gewebe anlockt. Hohe Konzentrationen von CCL5 werden beispielsweise bei Krankheiten wie der rheumatoiden Arthritis, Multipler Sklerose und Morbus Hodgkin gefunden. Auch bei Brustkrebs-Metastasen wurden hohe Werte von CCL5 und damit verbunden ein tumorförderndes Milieu beobachtet.

Die Forscher fanden heraus, dass die T-Zellen in Nähe der Lebermetastase, CCL5 produzieren. Damit das Protein wirken kann, muss es an sein Gegenstück den Rezeptor CCR5 binden. Dieses Protein befindet sich auch auf der Zelloberfläche von Makrophagen. Der Rezeptor CCR5 ist bereits aus der HIV-Forschung gut bekannt, denn das HI-Virus bindet an CCR5 und dringt so in die Zellen ein. Ein bereits zugelassenes Medikament blockiert das Oberflächenprotein CCR5 und wird bei HIV-Infizierten therapeutisch genutzt. Die Wissenschaftler untersuchten die Wirksamkeit dieses HIV-Medikaments zunächst in präklinischen Versuchen an den Lebermetastasen. Die Blockade von CCR5 verwandelte die Makrophagen im Gewebe um die Metastase von tumorfördernd zu tumorbekämpfend. Die „umprogrammierten“ Fresszellen konnten die Krebszellen zerstören und schonten gleichzeitig das umliegende gesunde Lebergewebe. Die Untersuchungen haben das Verständnis der Immunregulation bei Krebs verbessert, so die Autoren. Die CCL5-CCR5-Achse scheint eine wichtige Bedeutung für die Aktivierung der Makrophagen zu haben.

Nach den präklinischen Experimenten konnten die Forscher den Mechanismus in einer Phase-I-Studie mit 14 Patienten bestätigen und einen Rückgang einzelner Metastasen beobachten. Außerdem konnte eine sehr gute Verträglichkeit des HIV-Medikaments verzeichnet werden und auch das Ansprechen in Kombination mit einer Chemotherapie scheint vielversprechend.

Nach einer Mitteilung des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg



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

© NCT Heidelberg