

Zur sofortigen Veröffentlichung

Pressemitteilung

Luxemburg, den 12. Mai 2020

Neuartiger Ansatz zur Verbesserung der Krebs-Immuntherapie durch Aktivierung "kalter" Tumore

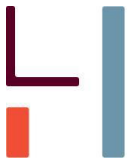
Gezielte Autophagie zeigt vielversprechende Ergebnisse

Wissenschaftler der Forschungsgruppe Tumor Immunotherapy und Microenvironment (TIME) unter der Leitung von Dr. Bassam Janji vom Luxembourg Institute for Health (LIH) im Department of Oncology (DONC) haben zusammen mit dem schwedischen Pharmaunternehmen Sprint Bioscience die Ergebnisse eines innovativen Ansatzes veröffentlicht, der immunologisch "kalte" Tumore in "heiße" Tumore verwandelt. "Kalte" oder immunologisch leere Tumoren sind typischerweise immuntherapieresistent. Im Gegensatz dazu werden "heiße" oder entzündete Tumoren vom Immunsystem infiltriert und sprechen auf eine Immuntherapie an. Im Zentrum dieser Strategie steht das neuartige, von Sprint Bioscience entwickelte Molekül SB02024, das nachweislich erfolgreich die Autophagie hemmt. Es greift damit in einen Prozess der koordinierten "Selbstverdauung" der Zelle ein, der es Krebszellen ermöglicht, Nährstoffe zur Aufrechterhaltung ihres Wachstums zu erwerben. Diese bahnbrechenden Ergebnisse wurden am 29. April in der renommierten Zeitschrift "Science Advances" veröffentlicht.

Sogenannte Immun-Checkpoint Inhibitoren (ICI), wie zum Beispiel der PD-1-Hemmer, sind immuntherapeutische Medikamente, die natürliche Bremsmechanismen des Immunsystems "beseitigen" können und einen Immunangriff auf Krebszellen auslösen. Diese Medikamente sind für die Behandlung einiger Krebsarten sehr vielversprechend. Allerdings stellt sich bei nur relativ wenigen Krebspatienten ein signifikanter therapeutischer Nutzen ein, wenn sie allein mit ICI behandelt werden. Daher besteht ein starker klinischer Bedarf darin, kombinatorische Therapien zu entwickeln, die die Ansprechraten erhöhen und die Anwendung der ICI auf eine größere Anzahl von Patienten und Tumorarten ausdehnen. Eine der Hauptursachen für das mangelnde Ansprechen von Tumoren auf ICI ist die unzureichende Einwanderung zytotoxischer Immunzellen in das Tumorbett. Daher erhöhen Ansätze, Immunzellen in diese "kalten", schlecht infiltrierbaren Tumore einzuschleusen, den therapeutischen Nutzen einer Immuntherapie auf der Basis von ICI deutlich.



Dr Bassam Janji



In diesem Zusammenhang haben Forscher der TIME-Gruppe und Sprint Bioscience eine innovative Strategie entwickelt, die wichtige zytotoxische Immunzellen durch Hemmung der Autophagie in das Tumorbett einwandern lässt. Autophagie, ein zellulärer "Recycling"-Prozess, wurde bereits bei Krebszellen mit der Umgehung der Immunüberwachung in Verbindung gebracht. Konkret griffen die Wissenschaftler auf mehrere Moleküle und Techniken zurück, darunter die Leitsubstanz SB02024 von Sprint Bioscience. Letztere wirkt gegen Vps34, ein Schlüsselprotein, das an der Initiierung des Autophagieprozesses beteiligt ist. Die Forscher verwendeten präklinische Mausmodelle, um bei gezielten genetischen und pharmakologischen Manipulationen von Vps34 die Auswirkungen auf das Tumorstadium und das Überleben von Mäusen zu untersuchen. Interessanterweise fanden sie heraus, dass die Hemmung der Autophagie zu einer erhöhten Freisetzung von CCL5 und CXCL10 führte, zwei pro-inflammatorischen Zytokinen, die an der Rekrutierung zytotoxischer Immunzellen wie den natürlichen Killerzellen (NK), Makrophagen und T-Zellen in die Mikromilieus des Tumors beteiligt sind. Eine solche Infiltration führte sowohl bei Mäusen mit Melanomen als auch mit Darmtumoren zu einem verminderten Tumorstadium und einem verlängerten Überleben. Diese Ergebnisse zeichneten Vps34-Inhibitoren als wertvollen Wirkstoff aus, der Tumore für eine Immuntherapie auf der Basis von ICI zugänglich und empfänglich macht.

Darüber hinaus zeigte Dr. Janjis Team, dass die Kombination des Vps34-Inhibitors SB02024 mit dem PD-1-Hemmer die Wirksamkeit dieses ICI bei resistentem Melanom und Darmkrebs signifikant verbessert.

Auf der Grundlage ihrer präklinischen Ergebnisse stellten die Wissenschaftler auch eine "Vps34-Signatur" fest. Anhand dieser Signatur konnten sie 470 Melanompatienten in drei Gruppen stratifizieren, die ein hohes, mittleres und niedriges Expressionsniveau der "Vps34-Signatur" aufwiesen. Diese drei Gruppen entsprechen Patienten mit "heissen", "mittleren" und "kalten" Tumoren. Das Team zeigte, dass das allgemeine und krankheitsfreie Überleben von Patienten, die eine hohe "Vps34-Signatur" aufweisen, im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigen "Vps34-Ansprache" signifikant besser ist.

"Unsere Ergebnisse haben das Potenzial aufgezeigt, dass die Inhibition des autophagiebezogenen Proteins Vps34 aufweist. Als innovativer kombinatorischer Ansatz erweitert es den therapeutischen Nutzen von PD-1-Hemmern auf Melanom- und Darmkrebspatienten, die auf diese bahnbrechende Immuntherapie sonst nicht ansprechen oder für sie nicht in Frage kommen würden. Darüber hinaus liefern unsere Ergebnisse den ersten Machbarkeitsbeweis für die Entwicklung innovativer klinischer Studien mit Vps34-Inhibitoren in Kombination mit PD-1-Hemmern", so Dr. Janji abschließend.

Die von Dr. Bassam Janji und Dr. Guy Berchem gemeinsam verfasste Studie wurde am 29. April 2020 in der renommierten Zeitschrift Science Advances unter dem vollständigen Titel "Inhibition of Vps34 reprograms cold into hot inflamed tumors and improves anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy" veröffentlicht. Sie wurde in Zusammenarbeit mit Sprint Bioscience (Schweden), dem Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), dem Karolinska-Institut (Schweden) und der Universität von Pennsylvania (USA) durchgeführt.

Die Studie wurde durch Zuschüsse des Nationalen Forschungsfonds von Luxemburg (FNR) (C18/BM/12670304/COMBATIC), FNRS Televie, Fondation Cancer, Foundatioun Kriibskrank Kanner, Janssen Cilag Pharma, Action LIONS Vaincre le Cancer Luxembourg und der Schwedischen Stiftung für strategische

Forschung unterstützt.

Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life

Das Luxembourg Institute of Health ist ein öffentliches Forschungsinstitut an der Spitze der biomedizinischen Wissenschaften. Mit seinem Knowhow in den Schwerpunkten öffentliche Gesundheit, Krebserkrankungen, Infektion und Immunität sowie in der Lagerung und Bearbeitung von biologischen Proben, engagiert sich das Institut durch seiner Forschungsarbeiten für die Gesundheit der Menschen. Am Luxembourg Institute of Health arbeiten mehr als 300 Personen mit dem gemeinsamen Ziel das Wissen über Krankheitsmechanismen voranzutreiben und so neue Diagnoseverfahren, innovative Therapieansätze und effiziente Tools für die personalisierte Medizin zu entwickeln. Das Institut ist ein verlässlicher Kooperationspartner für lokale und internationale Projekte sowie ein attraktiver Ausbildungsplatz für Nachwuchsforscher.

Wissenschaftlicher Ansprechpartner:

Dr. Bassam Janji
Gruppenleiter, Tumor Immuntherapy und Microenvironment
Department of Oncology
Luxembourg Institute of Health
E-mail: Bassam.Janji@lih.lu

Pressekontakt:

Arnaud D'Agostini
Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-524
E-mail: arnaud.dagostini@lih.lu

Juliette Pertuy
Deputy Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-893
E-mail: juliette.pertuy@lih.lu