LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

Zur sofortigen Veröffentlichung

Pressemitteilung

Luxemburg, den 21. Juni 2021

Den Krebs "ersticken" – Fortschritte bei der Melanom-Immuntherapie

Neuer Ansatz bei der Behandlung von Melanomen erweist sich als vielversprechend: Krebszellen wird ihre Anpassungsfähigkeit an sauerstoffarme Umgebungen genommen

Solide Tumore wie das Melanom weisen häufig eine Hypoxie auf, also eine unzureichende Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Melanomzellen sind nicht nur in der Lage, einen Sauerstoffmangel zu überleben, sie nutzen ihn sogar zu ihrem eigenen Vorteil, indem sie die antitumorale Immunantwort korrumpieren und Resistenzmechanismen gegen herkömmliche Krebstherapien entwickeln. Verantwortlich für die Anpassung von Krebszellen an eine Hypoxie ist das Schlüsselgen HIF-1α (Hypoxia Inducible Factor-1 alpha). Unter der Leitung von Dr. Bassam Janji, dem Chef der Forschungsgruppe Tumor Immunotherapy and Microenvironment (TIME) am Luxembourg Institute of Health (LIH) konnte das Team in Kooperation mit dem französischen Krebsforschungszentrum Gustave Roussy und dem Thumbay Research Institute of Precision Medicine mit Sitz an der Gulf Medical University in den Vereinigten Arabischen Emiraten unter Verwendung von Genom-Editierungstechnologien aufzeigen, wie eine gezielte Beeinflussung von HIF-1α nicht nur das Tumorwachstum hemmen, sondern auch zytotoxische (zelltötende) Immunzellen in das Krebsgewebe einwandern lassen kann. Diese Entdeckung lieferte ein lohnenswertes neues Ziel – resistente Melanome angreifbarer für verfügbare Krebsbehandlungen zu machen. Ihre Ergebnisse wurden kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift "Oncogene" veröffentlicht.

Ein Melanom ist ein Hautkrebs, der sich aus den pigmentbildenden Zellen der Haut, den Melanozyten entwickelt. Melanome werden schwieriger zu behandeln, wenn sie nicht frühzeitig erkannt werden, wobei auftretende Therapieresistenzen ein wirksames Krebs-Management erheblich behindern. Aufgrund ihres rasanten Wachstums und der schlechten Durchblutung weisen solide Tumore – so auch Melanome – häufig hypoxische Areale auf. Eigentlich würde eine Hypoxie, beziehungsweise die Sauerstoffabnahme in der Mikroumgebung des Tumors, den Tod der Tumorzellen verursachen. *"Bestimmte solide Tumore haben sich jedoch so angepasst, dass sie diese feindliche Mikroumgebung durch Aktivierung des Gens HIF-1α überleben. Man hat herausgefunden, dass HIF-1α ein wichtiger Faktor ist, der die adaptive Antwort auf Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Gewebe vermittelt",* erläutert Dr. Janji. William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe und Gregg L. Semenza erhielten 2019 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für



Dr Bassam Janji (links) and Dr Salem Chouaib (rechts)

die Entdeckung von HIF-1α und wie es von Zellen genutzt wird, auf Sauerstoffmangel zu reagieren. Die Hypoxie wird auch als Grund für das Ausbleiben einer Tumorantwort auf konventionelle Krebstherapien verantwortlich gemacht und kann die Infiltration von Immunzellen in den Tumor verhindern. Damit die Wirksamkeit der verfügbaren Krebstherapien verbessert werden kann, ist es deshalb entscheidend die Mechanismen besser zu verstehen, mit denen Krebszellen diese hypoxischen Bedingungen überwinden.

In diesem Kontext hat das Team um Dr. Janji versucht, das HIF-1α-Gen mit Hilfe der Genom-Editierungstechnologie CRISPR funktionell zu inaktivieren und die Auswirkungen der Inaktivierung auf das Tumorwachstum, die Immunzelleninfiltration und das Ansprechen auf eine Immuntherapie in einem präklinischen Melanom-Mausmodell zu untersuchen.

"Unsere Studie hat gezeigt, dass eine Blockierung der Aktivität von HIF-1α das Melanomwachstum signifikant hemmt und die Infiltration von Immunzellen in die Mikroumgebung des Tumors verstärkt. Dies geschieht durch die erhöhte, Freisetzung von CCL5, einem gut beschriebenen, der daran beteiligt ist, zytotoxische Immunzellen auf das Tumorschlachtfeld zu führen", so Dr. Audrey Lequeux, Erstautorin der Publikation. Wesentlich hat die Studie ergeben, dass die Kombination mit einem Medikaments zur Bekämpfung des Sauerstoffmangels, die Melanom-Immuntherapie deutlich verbessert. Als die Ergebnisse retrospektiv in einer Kohorte mit 473 Melanompatienten validiert wurden, korrelierte die hypoxische Signatur der Tumore mit schlechteren Therapieergebnissen und einer fehlenden Immunzelleninfiltration in die Tumore. Dies wird als ein Hauptmerkmal der Tumorresistenz gegen Immunbehandlunen angesehen.

"Insgesamt sprechen unsere Daten stark dafür, dass therapeutische Strategien zur Beeinträchtigung von HIF-1α in der Lage wären, die Mikroumgebung des Tumors für eine Immunzelleninfiltration zu macher. Strategien dieser Art könnten zur Verbesserung von impfstoffbasierten und Immun-Checkpoint-Blockade-basierten Krebsimmuntherapien bei Melanom-Patienten eingesetzt werden, di auf herkömmliche Ansätze – als sogenannte Non-Responders – night mehr reagirien", so Dr. Chouaib von der Gulf Medical University und Dr. Janji vom Luxembourg Institute of Health.

Die Studie wurde im Juni in der zur renommierten Verlagsgruppe "Nature" gehörenden Fachzeitschrift "Oncogene" unter dem vollständigen Titel "Targeting HIF-1 alpha transcriptional activity drives cytotoxic immune effector cells into melanoma and improves combination immunotherapy" veröffentlicht. Der Artikel wurde in der Rubrik "Brief Communications (Kurznachrichten)" aufgeführt. Diese ist Artikeln vorbehalten, welche aufgrund ihrer Wichtigkeit und aktuellen Bedeutung für die Krebsbiologie von besonderem Interesse sind.

Finanzierung und Zusammenarbeit

Die Studie wurde von folgenden Einrichtungen und Unternehmen finanziell unterstützt: FNRS Televie (Zuschüsse 7.4535.16, 7.6505.18 und 7.4606.18), Fonds National de la Recherche (C18/BM/12670304/COMBATIC und PRIDE15/10675146/CANBIO), Fondation Cancer Luxembourg (FC/2018/06), luxemburgische Stiftung Kriibskrank Kanner, Janssen Cilag Pharma, Roche Pharma, Action LIONS Vaincre le Cancer Luxembourg und Sheik Hamdan Bin Rashid Al Maktoum Foundation (Vereinigte Arabische Emirate).

Sie wurde in enger Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Partnern durchgeführt. Beteiligt waren die Abteilung für Hämatoonkologie am Centre Hospitalier de Luxembourg, die französische Forschungseinrichtung Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), das französische Krebsforschungszentrum Gustave Roussy und das Thumbay Research Institute of Precision Medicine an der Gulf Medical University (Vereinigte Arabische Emirate).

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 400 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.

Wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr Bassam Janji
Tumor Immunotherapy and Microenvironment (TIME) group
Department of Oncology
Luxembourg Institute of Health
E-mail: Bassam.Janji@lih.lu

Prof Salem Chouaib
Thumbay Research Institute for Precision Medicine (TRIPM). Ajman, United Arab Emirates.
INSERM U1186. Gustave Roussy Cancer Center. Villejuif, France.
E-Mail: salem.chouaib@gustaveroussy.fr

Pressekontakt:

Arnaud D'Agostini

Head of Marketing and Communication

Luxembourg Institute of Health

Tel: +352 26970-524

E-mail: arnaud.dagostini@lih.lu