

Für Sie gelesen

# Krebsimmuntherapie und das Mikrobiom

*Jüngste Erfolge von Immuntherapien gegen Krebs\* haben einen gewissen klinischen Enthusiasmus befeuert. Andererseits sind beachtliche – ursächlich noch nicht verstandene – interindividuelle Unterschiede auf das Therapieansprechen zu verzeichnen, die mit der Intensität der Immunantwort assoziiert sind. Das Mikrobiom des Darmes spielt eine anerkannt wichtige Rolle bei der Ausformung der systemischen Immunantwort. Könnte die symbiotische intestinale Mikrobiota die spontane Immunantwort gegen Tumoren beeinflussen und eine Ursache der heterogenen Wirksamkeit immuntherapeutischer Interventionen sein? Wenn ja, ließen sich diese Erkenntnisse klinisch nutzen, um Krebspatienten noch effizienter mit Immuntherapien zu behandeln? Eine jüngere Publikation in der renommierten Zeitschrift „Science“<sup>1</sup> stützt mit hochinteressanten Ergebnissen diese These.*

Sivan et al. verglichen das Wachstum eines experimentell erzeugten subkutanen Melanoms in zwei Gruppen von Mäusen aus unterschiedlichen Laboratorien („JAX“-Mäuse und „TAC“-Mäuse). Sie waren genetisch identisch, unterschieden sich jedoch in der Zusammensetzung ihrer Darmflora. Folgende Beobachtungen wurden publiziert:

- Die Tumoren entwickelten sich in den TAC-Mäusen deutlich aggressiver. Eine genauere Analyse erbrachte signifikante Unterschiede in der Immunantwort (T-Zell-Aktivität).
- Zur Beantwortung der Frage, ob die Darmflora die ungleiche Antitumor-Aktivität verursachen könnte, wurden die beiden Mäusekollektive vor Verpflanzung des Tumors zusammen gehalten. Im späteren Krankheitsverlauf verringerten sich die Unterschiede bei Tumorwachstum und Immunantwort, was zumindest auf einen Einfluss der Umwelt hinweist. Genauer betrachtet, zeigten die TAC-Mäuse jetzt den JAX-Phänotyp. Umgekehrt war kein Effekt

zu erkennen. Könnten JAX-Mäuse mit Darmbakterien besiedelt sein, die eine Antitumor-Aktivität begünstigen?

- Um das zu testen, übertrugen die Autoren vor der Tumorimplantation Stuhlsuspensionen (über Sonden) von JAX- bzw. TAC-Mäusen auf die jeweils andere Gruppe. Der prophylaktische Transfer von JAX-Fäzes in TAC-Empfänger (nicht aber der zur Kontrolle durchgeführte Transfer von Kochsalz oder TAC-Material) verzögerte das Tumorwachstum und steigerte die Immunantwort signifikant. Das reziproke Experiment zeigte dagegen nur minimale Effekte.
- Eine Therapie mit Anti-PD-L1-Antikörpern war in JAX-Mäusen signifikant wirksamer als in TAC-Mäusen.
- Zur Untersuchung, ob sich eine gezielte Manipulation der Darmflora therapeutisch auswirken könnte, erhielten TAC-Mäuse mit bestehendem Tumor Stuhlsuspensionen von JAX-Mäusen allein oder in Kombination mit einem Anti-PD-L1-Antikörper. Der alleinige Stuhltransfer hatte in den TAC-Mäusen die gleiche Auswirkung auf (verlangsamtes) Tumorwachstum und die gleiche immunogene Qualität (vermehrte tumor-spezifische T-Zell-Antwort und T-Zell-Infiltration in den Tumor) wie man sie von einer Behandlung mit Anti-PD-L1-Antikörpern kennt. Die kombinierte Gabe von JAX-Stuhl und Anti-PD-L1-Antikörper ließ zwar zirkulierende antigen-spezifische T-Zellen ansteigen, aber kaum die Anreicherung von T-Zellen in der Mikroumgebung des Tumors.
- Weitere Analysen entschlüsselten als einzige signifikante Assoziation zwischen den Mikroorganismen der Darmflora und der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antwort die Gattung *Bifidobacterium*, das nach Übertragung von JAX-Fäzes in TAC-Mäusen 400-fach anstieg. Die Autoren vermuten daher, dass Mitglieder dieses Stammes wesentlich an

den erfreulichen immunogenen Effekten bei JAX-Mäusen beteiligt sind.

- Ein kommerziell erhältlicher Cocktail aus verschiedenen lebenden Spezies von *Bifidobacterium* allein oder in Kombination mit einem Anti-PD-L1-Antikörper verabreicht, konnte die Darmflora von TAC-Mäusen zugunsten eines Anstiegs von *Bifidobacterium* verschieben. Diese Mäuse zeigten – verglichen mit Kontrollgruppen – auf molekularer Ebene eine signifikant bessere, mehrere Wochen anhaltende Tumorkontrolle. Die Verabreichung anderer Bakterien (z.B. *Lactobacillus murinus*), die nach JAX-Stuhl-Übertragung in TAC-Mäusen nicht überrepräsentiert waren, hatten dagegen keinen Einfluss auf Tumorwachstum und Immunantwort. Womöglich werden für eine adäquate Anti-Tumor-Antwort spezifische *Bifidobacterien* benötigt.

## Ausblick

Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, wonach die Darmflora Antigen-unabhängig die spontane Immunantwort gegen Krebs sowie die Wirksamkeit von Krebsimmuntherapien beeinflusst. Das hieße aber auch, dass die Darmflora – über orale Verabreichung lebender Bakterien oder über Stuhltransplantationen – gezielt zum therapeutischen Nutzen manipuliert werden könnte.

\*s.a. Artikel auf S. 4–7 in dieser Ausgabe

## Literatur

- 1 Sivan A et al: "Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy". *Science* (2015); 350 ( 6264): 1084–1089. doi:10.1126/science.aac4255



Dr. Frank Gast  
Leitung Medical & Scientific Affairs  
0621 759-4618  
frank.gast@roche.com