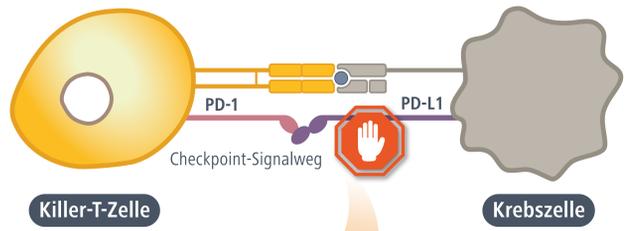




Checkpoint-Inhibitoren in der Krebstherapie

Was ist das?

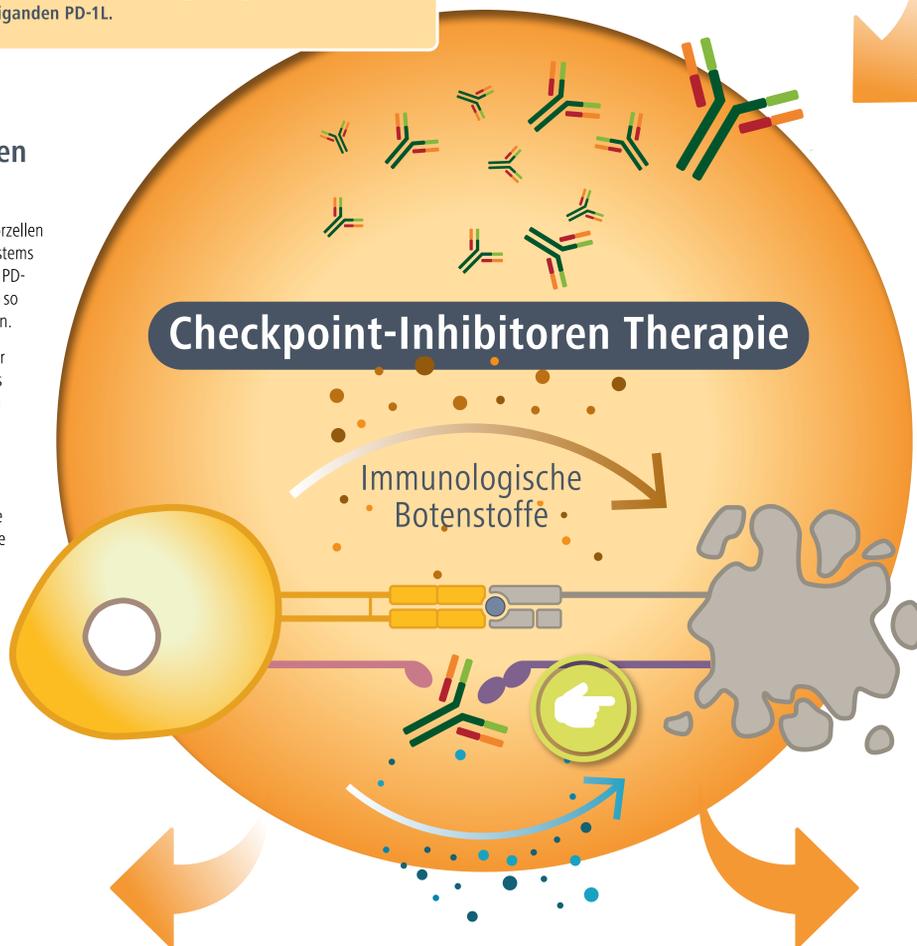
Die Aktivität des Immunsystems wird durch so genannte „Checkpoints“ reguliert. Ein „Checkpoint“ stellt ein Oberflächenmolekül auf Immunzellen dar, über welches der Aktivitätsgrad dieser Zelle beeinflusst wird. Checkpoints haben die Aufgaben eine überschießende Reaktion des Immunsystems und eine daraus entwickelnde manifeste Autoimmunerkrankung beim gesunden Menschen zu verhindern. Ein wichtiger Akteur bei Autoimmunerkrankungen sind Killer-T-Zellen, welche andere Zellen zerstören können. Der bekannteste Immun-Checkpoint-Signalweg besteht aus dem PD1-Rezeptor (PD1) und seinem Liganden PD-L1.



Checkpoint-Inhibitoren als Krebstherapie

Der PD1 / PD-L1 Signalweg wird von Tumorzellen ausgenutzt, um den Angriff des Immunsystems zu unterdrücken. Tumorzellen präsentieren PD-L1 auf ihrer Zelloberfläche und verhindern so ihre Zerstörung durch zytotoxische T-Zellen.

Das lässt sich in der Krebstherapie nutzbar machen. Schaltet man die Checkpoints aus, können Krebszellen das Immunsystem nicht länger überlisten. Dazu werden Checkpoint-Inhibitoren verwendet. Das sind monoklonale Antikörper, die an die Checkpoint-Moleküle binden. Eine Aktivierung des Immunsystems und eine direkte, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort ist nun wieder möglich.



Anwendungsgebiete:

Checkpoint-Inhibitoren sind zur Standardtherapie für eine wachsende Anzahl von Tumorerkrankungen geworden. Sie gehören bspw. zur Erstlinientherapie für Krebserkrankungen der Lunge, der Haut, der Niere, des Magens sowie der Leber. Die Immuntherapie kann mit einer Chemotherapie bzw. Radiotherapie kombiniert werden.

Medikamentenzulassungen in verschiedenen medizinischen Bereichen:



Stärken:

Checkpoint-Inhibitoren verstärken die körpereigene Immunantwort. Tumorzellen werden dadurch besser von Immunzellen erkannt und zerstört. Während zytostatische Substanzen ungezielt schnell teilende Zellen schädigen, haben Checkpoint-Inhibitoren weniger negative Effekte auf gesunde körpereigene Zellen (kein Haarausfall wie bei der Chemotherapie). Die Ansprechraten und Überlebensraten haben sich insbesondere bei dem schwarzen Hautkrebs durch Checkpoint-Inhibitoren maßgebend verbessert (52% der Patienten leben mindestens 5 Jahre).

Schwächen:

Die aktivierende Wirkung der Immuntherapie auf das Immunsystem kann zu einer autoimmunen Überreaktion des Immunsystems führen. Diese „immunvermittelten Nebenwirkungen“ können die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken und zu schweren, z.T. tödlichen, klinischen Verläufen führen. Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein. In den meisten Fällen liegt eine Immunreaktion gegen Haut oder den Darm vor.

Was erforscht das Exzellenzcluster zu diesem Thema?

Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen tumorübergreifende Vorhersagemarker für Therapieansprechen und Nebenwirkungen auf Checkpoint-Inhibitoren. Eine gezieltere Vorhersage beider Aspekte würde eine bessere Patientenselektion ermöglichen und die Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren stärken. Aufgrund des systemischen immunbasierten Wirkmechanismus der Immuntherapie sind insbesondere die Anzahl und Art der Immunzellen im peripheren Blut ein möglicher Biomarker. Wir untersuchen deshalb den individuellen Immunfingerabdruck von Patienten als Vorhersagemarker für das Ansprechen auf Immuntherapie und die Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren. So wollen wir Krebstherapie individualisieren.



www.immunosensation.de

