

## Die Wirksamkeit von Immuntherapien gegen Hautkrebs ausweiten

**Forschende der Universität Bern haben einen Mechanismus im körpereigenen Abwehrsystem entdeckt, der für die Reifung und Aktivierung von Immunzellen zuständig ist. Im Kampf gegen Hautkrebs haben die Resultate das Potenzial, Immuntherapien auch bei denjenigen Patientinnen und Patienten zum Erfolg zu verhelfen, bei denen sie bisher keine Wirkung erzielten.**

Das Melanom (oder der schwarze Hautkrebs) ist ein bösartiger Tumor der Pigmentzellen. Bei einer frühen Diagnose kann man den Tumor komplett entfernen – und die Chancen einer Heilung stehen gut. Doch in späteren Stadien, wenn der Tumor bereits Ableger oder Metastasen an anderen Orten im Körper gebildet hat, verschlechtern sich die Aussichten für die Betroffenen.

### **In gut der Hälfte der Patientinnen und Patienten ohne Effekt**

Ein Lichtblick sind die so genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die in den letzten zehn Jahren zugelassen wurden – und mit denen der Ärzteschaft spektakuläre Behandlungserfolge gelungen sind. Allerdings erzielen diese Heilmittel in gut der Hälfte aller Patientinnen und Patienten gar keinen Effekt. Doch nun zeichnen die Arbeiten der Forschungsgruppe um Mirjam Schenk vom Institut für Pathologie der Universität Bern einen vielversprechenden Weg auf, um die Wirksamkeit der Behandlung auszuweiten und viel mehr Betroffenen helfen zu können als bisher.

Das Team um Schenk hat – in Zusammenarbeit mit Forschenden aus den USA – die Rolle eines Signalmoleküls aufgedeckt, das die Zellen des körpereigenen Abwehrsystems verwenden, um ihre Funktionen aufeinander abzustimmen. Das Molekül heisst Interleukin-32, kurz IL-32. Im komplexen Zusammenspiel von Immunzellen in der unmittelbaren Umgebung eines Tumors entfaltet es gleich eine doppelte Wirkung. «Es schlägt zwei Fliegen auf einen Streich», sagt Schenk.

### **Tumore wieder angreifbar machen**

IL-32 führt einerseits zur Reifung und Aktivierung von so genannten dendritischen Zellen, die für die Erkennung von fremdartigen Strukturen zuständig sind. Zudem veranlasst IL-32 auch Makrophagen oder Fresszellen, Lockstoffe für die so genannten T-Zellen abzusondern. So finden diese Abwehrzellen zum Tumor, wo sie die Krebszellen beseitigen können.

Tumore müssen der Erkennung durch das Immunsystem entkommen, damit sie wachsen können. Deshalb richten sie sich in einer krebswachstumsfreundlichen und immunsupprimierten Umgebung ein. Offenbar ist IL-32 in der Lage, diese beschützte Nische eines Tumors dem Abwehrsystem wieder zugänglich zu machen. Mit Versuchen an Mäusen haben die Forschenden um Schenk nachgewiesen, dass sich die Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren durch die gleichzeitige Gabe von IL-32 verbessern lässt.

### **Kombinationsbehandlung eine «aussichtsreiche therapeutische Strategie»**

Im Tiermodell verursachte das zusätzlich verabreichte IL-32 keine Nebenwirkungen. Ob sich diese Resultate auch auf den Menschen übertragen lassen, müsse sich allerdings noch weisen, sagt

Schenk. Allerdings spricht ein weiteres Argument dafür, dass die Kombinationsbehandlung eine «aussichtsreiche therapeutische Strategie» darstellt, schreiben die Forschenden um Schenk in ihrem soeben erschienenen Fachbeitrag im «Journal of Clinical Investigation». Wie sie mit bioinformatischen Analysen zeigen konnten, haben Melanompatientinnen und -patienten mit einer stärkeren Aktivität von IL-32 statistisch gesehen ein verbessertes Überleben.

Die Forschung von Mirjam Schenk wird unterstützt vom Schweizer Nationalfonds (SNF), der Stiftung für experimentelle Biomedizin, der Helmut Horten Stiftung, der Stiftung für klinischexperimentelle Tumorforschung und der Wilhelm Sander Stiftung.

**Publikationsdetails:**

Gruber T, Kremenovic M, Sadozai H, Rombini N, Baeriswyl L, Maibach F, Modlin RL, Gilliet M, von Werdt D, Hunger RE, Seyed Jafari SM, Parisi G, Abril-Rodriguez G, Ribas A, and Schenk M (2020). IL-32 $\gamma$  potentiates tumor immunity in melanoma. JCI Insight. doi: 10.1172/jci.insight.138772. <https://insight.jci.org/articles/view/138772>