

Personalisierte mRNA-Impfung im Kampf gegen Hautkrebs – Neue Hoffnung bei malignem Melanom

Würzburg. Was im Zuge der Corona-Pandemie in Rekordzeit entwickelt und erfolgreich eingesetzt werden konnte, kommt nun als neuer Therapieansatz gegen Hautkrebs zum Zuge. Der Einsatz personalisierter mRNA-Impfstoffe, die sich spezifisch gegen Merkmale des individuellen Tumors richten, gilt als bahnbrechende Entwicklung. Weltweit werden Zulassungsstudien mit der mRNA-Technologie auf ihre Wirksamkeit an unterschiedlichen Tumoren durchgeführt. Prof. Dr. Carmen Loquai, Chefärztin der Dermatologie im Klinikum Bremen-Ost der Gesundheitnord gGmbH und Leiterin des Hautkrebszentrums Bremen, berichtet über den aktuellen Stand der Studien zur personalisierten mRNA-Vakzinierung bei fortgeschrittenem Melanom¹.

Der Kampf gegen Hautkrebs, die am häufigsten auftretende Krebsform, wird mit dem mRNA-Impfstoff um eine neue Therapieoption verstärkt. „Mit der mRNA-Technologie können wir personalisierte Impfstoffe gegen Krebs herstellen“, so Prof. Loquai. „Erste Studienergebnisse mit unterschiedlichen mRNA-Vakzinierungsansätzen zeigen insbesondere beim malignen Melanom hoffnungsvolle Ergebnisse. Mit diesen Ansätzen ist die Hoffnung verbunden, nicht nur das Rückfallrisiko, sondern auch langfristig die Überlebenschancen zu erhöhen.“

Neu bei der Tumorimpfung ist es, dass sie maßgeschneidert gegen den jeweiligen Tumor des betreffenden Patienten zusammengestellt und eingesetzt wird. „Grundlage der Neoantigen-basierten Therapien ist die Erkennung des Neoantigens durch T-Zell Rezeptoren. Dadurch wird die Eliminierung der Tumorzellen durch die T-Lymphozyten induziert“, so Prof. Loquai. Für die personalisierte mRNA-Tumorimpfung wird die DNA und mRNA des Tumors, der dem Patienten entnommen wurde, mit der DNA und mRNA des gesunden Patientengewebes verglichen. Die Mutationen für die Proteine der Neoantigene werden identifiziert. Dann wird die mRNA vermehrt, die solche Neoantigene codiert, und dem jeweiligen Patienten als individualisierter Impfstoff verabreicht.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zeigte der Vergleich einer Kombinationstherapie aus einer neoantigen basierten Impfung und einer etablierten Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren mit einer alleinigen Behandlung mit Checkpoint-Hemmern in einer Phase 2-Studie 2023 einen deutlichen Vorteil der kombinierten Impfung. Prof. Loquai: „Die Raten für rezidivfreies Überleben (RFS) im Zeitraum von 18 Monaten betrugen 78,6 Prozent in der Kombinationsgruppe, in der Monotherapiegruppe waren es 62,2 Prozent. Die Kombination zeigte eine protokolldefinierte statistische Signifikanz und eine klinisch bedeutsame Verbesserung des RFS mit einer Verringerung des Risikos eines Rezidivs oder des Todes um 44 Prozent ($p = 0,0266$). Auch beim fortgeschrittenen Melanom in späteren Stadien der Metastasierung konnten in ersten Studienergebnissen gezeigt werden, dass insbesondere die Kombination einer Lipoplex RNA-Vakzine mit vorbestimmten Antigenen in Kombination mit den Checkpoint-Hemmern die Tumorabwehr stärken kann², d.h. neben dem Neoantigenbasierten Ansatz wird auch ein Ansatz mit Antigenen „aus dem Regal“ verfolgt, der den Charme hätte, dass die Impfungen weitaus einfacher und schneller dem Patienten zur Verfügung gestellt werden könnten. Die Studienergebnisse hierzu stehen noch aus. Im Anschluss an die bahnbrechenden Phase-2-Daten zur personalisierten mRNA-Vakzinierung bei fortgeschrittenem Melanom wurde eine Zulassungsstudie mit weltweit mehr als 1000 Patienten auch

in Deutschland gestartet. Wenn sie erfolgreich ist, könnte eine Zulassung des Neoantigen-Impfstoff auf den Weg gebracht werden.

Neue Ergebnisse zur personalisierten mRNA-Impfung werden beim **34. Deutschen Hautkrebskongress der ADO vom 25.-28.09.2024 in Würzburg** erwartet.

Weitere Infos und das Programm unter www.ado-kongress.de

1 Khattack A et al.: A personalized cancer vaccine, mRNA-4157, combined with pembrolizumab versus pembrolizumab in patients with resected high-risk melanoma: Efficacy and safety results from the randomized, open-label Phase 2 mRNA4157-P201/Keynote-942 trial. Cancer Res. 2023;83(suppl 8): CT001.

2 Sahin U et al. NATURE, 05 July 2017, Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer, <https://www.nature.com/articles/nature23003>

O'Leary K et al. NATURE, 25 January 2024, Personalized mRNA vaccine boosts melanoma immunotherapy, <https://www.nature.com/articles/d41591-024-00006-4>

Weber JS et al. LANCET, February 17, 2024, Individualised neoantigen therapy mRNA plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma: a randomised, phase 2b study. Lancet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02268-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02268-7/abstract)

Hintergrund:

Hautkrebs ist immer noch die häufigste Krebserkrankung in Deutschland mit der größten Steigerungsrate – trotz der immensen medizinischen Fortschritte der letzten Jahre. Die Zahl der Neuerkrankungen hat sich in den letzten zehn Jahren auf rund 308.800 im Jahr verdoppelt. Dafür werden UV-bedingte Hautschäden aufgrund intensiver Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend mit verantwortlich gemacht. An erster Stelle steht der Helle Hautkrebs mit dem Basalzellkarzinom mit aktuell 160.700 Neuerkrankungen im Jahr und dem kutanen Plattenepithelkarzinom mit jährlich 105.800 Neuerkrankungen, gefolgt vom gefährlichen schwarzen Hautkrebs, dem malignen Melanom mit 42.300 Neuerkrankungen im Jahr.

Die **ADO** (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der DKG und der DDG) organisiert Fortbildungen, Forschungsprojekte und klinische Studien, um die Qualität der dermatologischen Patientenversorgung in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu verbessern und die wissenschaftliche Zusammenarbeit zu fördern. Ein wichtiger Fokus liegt auf der Erarbeitung diagnostischer und therapeutischer Leitlinien zu verschiedenen Hautkrebsarten wie zum malignen Melanom, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Merkelzellkarzinom, Kaposi-Sarkom und zu kutanen Lymphomen.

Bitte vormerken:

34. Deutscher Hautkrebskongress vom 25.-28.09.2024 in Würzburg

Weitere Infos und das Programm finden Sie unter www.ado-kongress.de