

LHRM - Multiples Myelom Treffen am 28.04.16 in Rüsselsheim im Roten Hahn.

Zum zweiten diesjährigen Treffen konnten die Organisatoren der Leukämie-Hilfe Rhein Main den Oberarzt PD. Dr. Markus Munder gewinnen. Der auf das multiple Myelom spezialisierte Onkologe ist an der Universitätsmedizin Mainz tätig und leitet eine Forschungsgruppe mit dem wissenschaftlichen Schwerpunkt rund um die Thematik der Tumorummunologie.

Einleitend stellte Anita Waldmann für die zahlreichen Anwesenden den Werdegang von Dr. Munder sowie einen Überblick über seine bisherigen Publikationen in der Forschung vor.

Hervorzuheben ist seine Arbeit rund um die Aminosäure Arginin, ein wichtiger Baustein für Eiweiße/Proteine. Hierzu konnte Dr. Munder bereits vor einigen Jahren die Bedeutung eines *Arginin-Enzyms* (Protein, was Stoffwechselfvorgänge regelt) für das Immunsystem aufzeigen. Die Vorgänge im menschlichen Körper rund um den Stoff Arginin sind seitdem Gegenstand seiner Forschung. Besonderes Augenmerk wirft Dr. Munder hierbei auf Effekte bei Leukämien und beim multiplen Myelom.

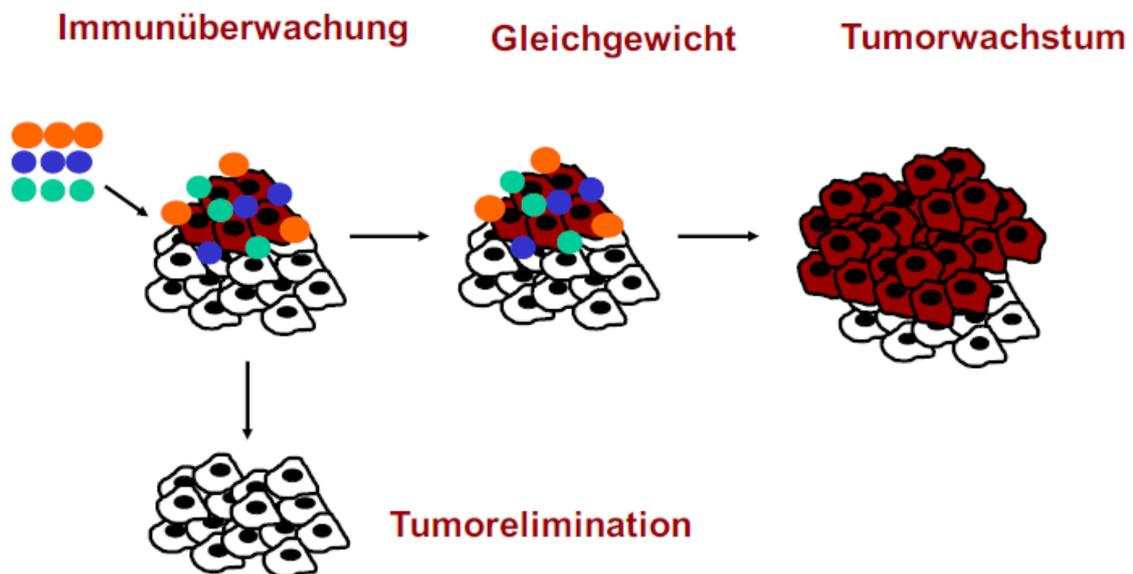
Der Vortrag von Dr. Munder kann auf der LHRM-Internetseite eingesehen werden:

<http://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/> - Aktuelles: 07.Juni 2016.

Zu Beginn seines Vortrages erläuterte Dr. Munder den Begriff und die Bedeutung der Immuntherapie. Diese weiterentwickelte Therapieform nutzt die körpereigenen Fähigkeiten des Immunsystems um Krebs (oder auch andere Krankheiten) zu heilen. Im Gegensatz zu konventionellen Therapien, wie der Chemotherapie, ist dieser Teil der Onkologie noch relativ „jung“, hat aber bereits bahnbrechende Erfolge erzielt.

Das Immunsystem des Menschen ist in der Lage zwischen eigenen Zellen (=Selbst) und fremden Zellen (Bakterien/Viren) zu unterscheiden und dadurch den Körper vor Erkrankungen zu schützen.

Eine Tumorzelle hält sich dabei in einer Art Grauzone auf, da es ein „verändertes Selbst“ ist. Im Rahmen der immer stattfindenden Immunüberwachung des Körpers kann das Immunsystem sehr wohl in der Lage sein, entstehende Krebszellen zu erkennen und gezielt abzutöten. Dieser Prozess findet im menschlichen Körper wahrscheinlich ständig statt.



Zwischen einem wachsenden Tumor und dem Immunsystem kann es zu einer Art Gleichgewicht kommen, ähnlich einer Pattsituation. Da Krebszellen jedoch oft schnell mutieren und die aggressivsten Klone überleben, kommt der Zeitpunkt, da das Immunsystem dem Tumor nicht mehr gewachsen ist. Man spricht von Immunevasion, der Krebs entkommt dem Immunsystem.

Wann dieser Zeitpunkt kommt und welche Mechanismen genau die Balance zum Wanken bringen, ist nur teilweise bekannt und bleibt Thema der aktuellen Forschung.

Die Idee der Immuntherapie ist, an dieser Stelle einzugreifen und die ungenügende Immunantwort des Patienten zu verstärken.

Eine neue Medikamentengruppe hat seit 15 Jahren das Überleben und die Therapieoptionen bei Lymphdrüsenkrebs und in der Folge bei weiteren Blutkrebsarten sowie soliden Tumoren

enorm verbessert. Eine solche „Revolution“ wird auch ab 2016 beim multiplen Myelom erwartet. Es handelt sich bei den neuen Medikamenten um die sogenannten monoklonalen Antikörper. Diese ursprünglich körpereigenen Proteine nutzt das Immunsystem, um Eindringlinge zu markieren und zu zerstören. Erstaunlich ist bei diesen Molekülen die Spezifität, mit welcher sie ihr Ziel erkennen. Während Chemotherapeutika sowohl kranke wie auch gesunde Zellen attackieren, binden speziell entwickelte Antikörper nur an ihre Zielstruktur. Das kann ein Merkmal sein, welches nur der Tumor aufweist. Oder eine Struktur auf Immunzellen, welche diese anregen und wieder in der Lage sind, gegen Tumorzellen vorzugehen.

Beim Myelom wurden kürzlich zwei Antikörper (Elotuzumab und Daratumumab) zugelassen. Beide Antikörper sind Beispiele für die Multifunktionalität der neuen Medikamente, da sie sowohl die Tumorzelle markieren und abtöten können wie auch körpereigene Immunzellen direkt aktivieren und so die antitumorale Wirkung verstärken. Diese Eigenschaft führt zu einem guten Therapieansprechen bei bereits stark vorbehandelten Patienten. Damit erhöht sich das „Arsenal“ äußerst wirksamer Medikamente gegen das Myelom deutlich und kann besonders Patienten mit einem Rückfall neue Hoffnung geben.

Antikörper können noch anders wirken. Eine abgewandelte Funktion kann das Blockieren einer Oberflächenstruktur sein. Da die Zellen des menschlichen Immunsystems äußerst effektiv in ihrer Wirksamkeit sind, wurden „von Werk ab“ bereits Bremsen in Immunzellen eingebaut. Diese nutzen gesunde Körperzellen normalerweise um sich gegen einen Angriff ihres eigenen Immunsystems zu wehren bzw. eine ablaufende Immunantwort wird dann auch wieder abgeschaltet, um nicht durch zu lange oder zu ausgeprägte Entzündung zerstörerisch zu wirken. Diese Eigenschaften haben Bakterien zum Beispiel nicht. Aber Tumorzellen sind oftmals in der Lage, diese Bremse zu aktivieren. Dann kann es passieren, dass das Immunsystem den Krebs *eigentlich* erkennt, aber nicht reagieren kann, da es ein STOP-Signal bekommt. Blockiert man den Schalter für die Bremse auf den Immunzellen, können diese ungehindert den Tumor attackieren. Medikamente mit dieser Wirkweise werden als Checkpoint-Inhibitoren bezeichnet.

Zu diesen neuen Medikamenten kam die Rückfrage von Patienten nach den Nebenwirkungen. Die genannten Antikörper Elotuzumab und Daratumumab wurden in Deutschland bisher v.a. in Studien angewendet. Die Therapie erfolgte ambulant oder stationär in der Klinik. Dr. Munder beschrieb die beobachteten Nebenwirkungen als sehr überschaubar und gut behandelbar: Kein Vergleich zu den Folgen einer Chemo-Therapie.

Patienten, welche die Antikörper erhalten, haben am häufigsten Probleme bei der ersten Infusion durch allergische Reaktionen.

Die Tumorimmunologie weist noch einen weiteren vielversprechenden Zweig auf, welcher jedoch noch nicht so weit entwickelt ist wie die erwähnten Antikörper.

Die Rede ist von der sogenannten Zell-Therapie. Eine Subgruppe von Zellen des Immunsystems, die T-Zellen, ist maßgeblich an der Abtötung von Tumorzellen beteiligt. Leider sind viele Tumore in der Lage, sich vor diesen Zellen zu „verstecken“. Daher entwickelt man T-Zellen mit einem modifizierten T-Zell-Rezeptor (TZR), welcher eine Zielstruktur auf der Tumorzelle erkennt.

Dieses Konzept ist auch Bestandteil einer Forschungsgruppe in Mainz, mit welcher Dr. Munder's AG in enger Kooperation steht. Dazu liegen bereits vielversprechende Ergebnisse vor. Allerdings muss das Konzept noch weiter bearbeitet werden, bevor dies in Menschen angewendet werden kann. T-Zellen sind äußerst effektive Killer und die Kollateralschäden im menschlichen Körper wären nicht absehbar, wenn die Zellen unspezifisch wirken.

Um dies zu verhindern, werden immer bessere Rezeptoren (TZR) auf T-Zellen entwickelt.

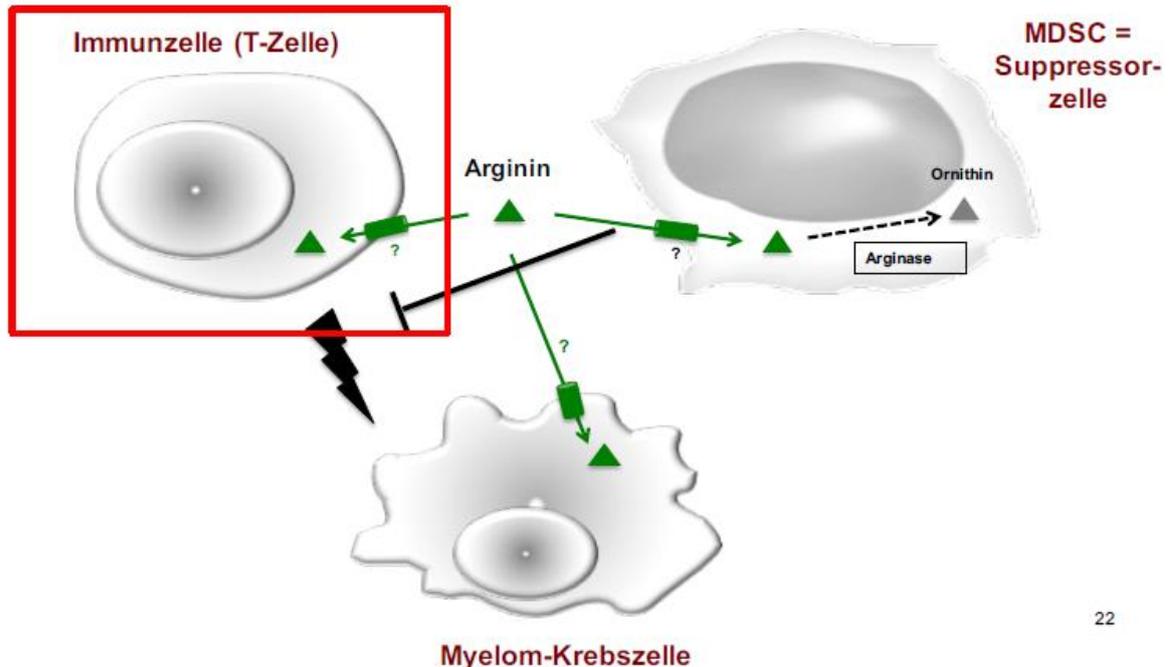
Bei diesem Teil des Vortrags erläuterte Dr. Munder eindringlich, dass die Immuntherapie keine Modeerscheinung ist. Diese Therapieform wird die Krebsbehandlung revolutionieren, bzw. hat es teilweise schon getan. Der Mainzer Oberarzt ist der festen Überzeugung, dass die neuen Therapieformen beim multiplen Myelom letztendlich zur Heilung dieser Krebserkrankung führen werden. Leider ist die Entwicklung von Medikamenten kein gleichmäßiger Prozess, der eine Zeitangabe erlaubt.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Munder beschäftigt sich, wie bereits erwähnt, mit der Aminosäure Arginin. Dieser sehr wichtige Baustein für Proteine und somit für Zellwachstum und Funktion

ist im menschlichen Körper nicht unbegrenzt vorhanden. Daher existiert ein gewisser „Kampf“ um diesen Rohstoff. Immunzellen benötigen Arginin für ihre Funktionalität. Myelomzellen können ohne Arginin nicht wachsen.

Diese Tatsache ist bereits lange bekannt. Ein recht neuer Aspekt dieses „Arginin-Kampfes“ ist das Auftreten eines Dritten im Bunde. Eine weitere Zellgruppe (MDSC), welche Teil des regulatorischen Immunsystems ist, wird von Myelomzellen angezogen und benutzt um Arginin in der Umgebung zu verringern. Damit werden T-Zellen im direkten Umfeld inaktiv, unabhängig davon, ob sie die Tumorzellen erkennen oder nicht. Die Forschung von Dr. Munder trug viel zur Aufklärung dieses Mechanismus bei.

Kampf um die Aminosäure Arginin !



22

Die Eigenschaft der MDSC's, Arginin abzubauen, rührt vermutlich von der ursprünglich sinnvollen Funktion her, durch einen niedrigen Arginin-Spiegel ein überschäumendes Immunsystem in Schach zu halten.

Das Ganze klingt hier jedoch nach einem Widerspruch in sich! Warum sollte sich die Myelomzelle ihres eigenen Nährstoffes berauben? Die Argininkonzentration sinkt nie gänzlich auf null. Und letztendlich scheint der Nachteil für T-Zellen höher zu sein, als jener in Tumorzellen.

Bei anwesenden Patienten kam die Frage auf, ob eine externe Argininzufuhr trotzdem das Immunsystem aktivieren könne. Diese Frage verneinte Dr. Munder. Myelompatienten weisen zwar oft eine niedrige Konzentration von Arginin im Blut auf, aber eine künstliche Zufuhr durch Tabletten oder Pulver hat keinen Effekt. Weder auf den Blutspiegel, noch auf das Immunsystem. Die zugeführte Aminosäure wird durch die MDSC sehr effektiv verstoffwechselt und kann so nicht helfen.

T-Zellen und Myelomzellen sind in der Lage Arginin hochspezifisch in das Zellinnere zu transportieren. Der Import ist ein aktiv regulierter Vorgang. In aktuellen Forschungsergebnissen der AG Munder in Kooperation mit einer AG aus dem Pharmakologischen Institut der Universitätsmedizin Mainz konnte das dafür verantwortliche Transportmolekül in T-Zellen identifiziert werden. Weiterhin fanden die Forscher einen Mechanismus, wie T-Zellen trotz Arginin-Mangel aktiviert werden können.

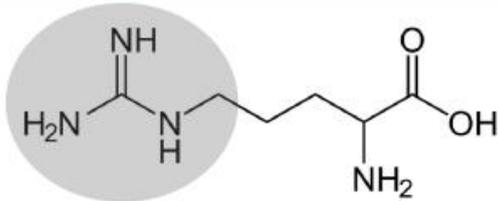
Die Suche nach dem relevanten Arginin-Transporter in Myelomzellen wird aktuell von der Master-Studentin Lara Kürzer in der AG von Dr. Munder bearbeitet. Dazu hielt diese einen kurzen Vortrag, in welchem sie auch die Arbeitsgruppe näher vorstellte.

Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass dies vermutlich der gleiche Arginin-Transporter wie bei T-Zellen ist. Es ist eine potentielle Zielstruktur für eine Therapie.

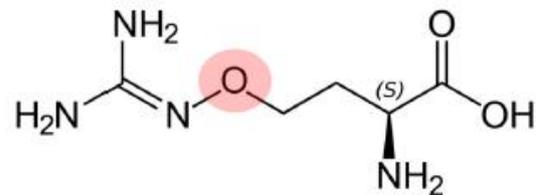
Da T-Zellen noch über einen Transporter-unabhängigen Mechanismus der Arginin-Gewinnung verfügen, könnte man durch Blockierung des Arginin-Transporters gezielt Myelomzellen „aushungern“.

Die Forscher befassen sich weiterhin mit einem Molekül, welches der Aminosäure Arginin sehr ähnlich ist. Der Stoff Canavanin zeigt große Ähnlichkeit mit Arginin. Die Zelle kann diesen Stoff nicht von Arginin unterscheiden. Sie importiert und verarbeitet diesen wie eine normale Aminosäure.

Canavanin



Arginin



Canavanin



In Proteine eingebaut, führt dieser Stoff zu einer fehlerhaften Faltung und Dysfunktion. Da Myelomzellen von Natur aus starke Eiweißproduzenten sind, reagieren sie empfindlicher auf diesen Stoff als gesunde „langsam produzierende“ Zellen. Dieser Zustand ruft in Myelomzellen Stress hervor, der sie zum einen selber abtöten kann, zum anderen wesentlich sensibler gegen andere Medikamente macht. Damit könnte dieser Stoff eine denkbare Kombination zu bestehenden Therapien sein, um deren Wirkmechanismen zu verstärken.

Sowohl Dr. Munder wie auch Frau Waldmann vom LHRM war es zum Ende des Abends sehr wichtig die Bedeutung von Studien und eine aktive Teilnahme von Patienten anzusprechen. Die Uniklinik Mainz geht mit gutem Beispiel voran und hat auf ihrer Internetseite eine sehr gute Übersicht über ihre aktuellen Studien online gestellt. Durch diese Transparenz hat der Patient die Möglichkeit, sich über alle Details zu informieren. Natürlich stehen weiterhin die Ärzte für die Patienten zur Verfügung um sie individuell zu beraten.

Homepage des UCT Mainz/Studien/Tumorthherapie-Studien

<https://www.unimedizin-mainz.de/uct/studien/klinische-studien/tumorthherapie-studien.html>