

Einfluss der genetischen Vielfalt auf Prognose und Therapie-Erfolg von Melanompatienten

Projektleiter
Dr. David Schrama
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und
Venerologie Universität
Würzburg

In den letzten Jahrzehnten ist die Wahrscheinlichkeit, am schwarzen Hautkrebs (Melanom) zu erkranken, deutlich gestiegen. Sofern der Tumor in einem frühen Stadium operativ entfernt wird, besteht eine hohe Heilungschance. Diese verringert sich jedoch dramatisch, wenn die Krankheit erst in einem späten Stadium diagnostiziert wird. Nachdem für diese Patienten Chemo- und Bestrahlungstherapien leider wenig erfolgreich sind, werden eine Reihe von neuen Therapien untersucht, um diesen Patienten besser helfen zu können. Dabei zielen zahlreiche dieser Therapien auf die Verstärkung der körpereigenen Immunantwort. Für die Erfolgsaussichten solcher immunmodulierender Therapien, aber auch der Prognose des Krankheitsverlaufs per se scheint die genetische Prädisposition des Patienten eine entscheidende Bedeutung zu haben. In diesem von der Stiftung geförderten Projekt möchte das Forscherteam um Prof. Jürgen Becker und Dr. David Schrama von der Universitätshautklinik Würzburg untersuchen, inwieweit Polymorphismen, d.h. Sequenzvariationen, in ausgewählten Genen einen Einfluss auf Prognose und Therapieansprechen bei Melanompatienten besitzen.



Aufgrund einer jährlichen Inzidenzzunahme um 3 bis 8% hat sich das kutane Melanom zu einem großen Problem der öffentlichen Gesundheit entwickelt. Die in den vergangenen Jahren erzielte Prognoseverbesserung des kutanen Melanoms ist in erster Linie auf die Diagnose zu frühen Zeitpunkten der Erkrankung zurückzuführen. Die Prognose von Patienten mit metastasiertem Melanom ist dagegen weiterhin nahezu unverändert schlecht. Nachdem Chemotherapien bisher nur einen geringen Einfluss auf das Überleben der Melanompatienten haben, wird intensiv nach neuen Therapieansätzen zu der Behandlung des Melanoms gesucht. Dabei spielt die Immuntherapie entwe-

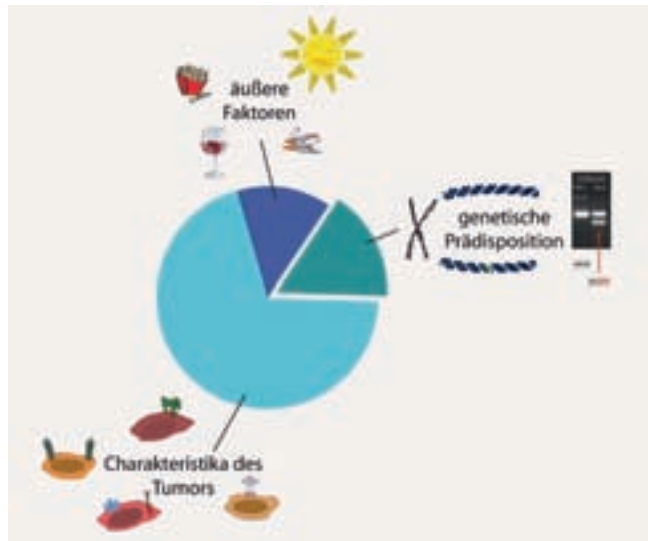


Abbildung 1: Neben den Eigenschaften der Tumorzellen und äußeren Faktoren, spielt für die Prognose des Melanoms und den Erfolg von Therapien die genetische Prädisposition des einzelnen Patienten eine Rolle.

der als Mono- oder in Form von Kombinationstherapien eine wichtige Rolle, besonders da viele Beobachtungen die Immunogenität des Melanoms nahe legen.

Für eine Immunantwort ist das Zusammenspiel verschiedener Faktoren entscheidend. Dabei spielen Zytokine, d. h. von Zellen produzierte Proteine, die das Verhalten anderer Zellen beeinflussen, sowohl bei der Initiierung, Regulierung und Vermittlung einer Immunantwort eine wichtige Rolle. Die Gene, in denen die Information für Zytokine bzw. deren Rezeptoren enthalten sind, lassen sich daher als immunantwortzugehörige Gene zusammenfassen. In der Bevölkerung natürlich vorkommende Sequenzvariationen, sogenannte Polymorphismen, können die Menge an produziertem Zytokin bzw. dessen Funktion beeinträchtigen und somit auch Auswirkung auf die Immunreaktion haben. Dies kann sowohl den Verlauf der Krankheit als auch den Erfolg von Therapien beeinflussen. Daher will die Würzburger Arbeitsgruppe nun gezielt die prognostische Relevanz und den Einfluss von Genpolymorphismen, insbesondere von immune-response-related Polymorphismen, auf den Therapieerfolg untersuchen. Die Analysen erfolgen an einer großen Kohorte von Melanompatienten. Als DNA-Quelle werden Patientenserum verwendet, die routinemäßig gewonnen und asserviert werden. Dies bietet die Vorteile, dass Patienten untersucht werden können, deren Krankheitsverläufe gut dokumentiert sind und die eine lange Nachbeobachtungszeit aufweisen. Ziel des

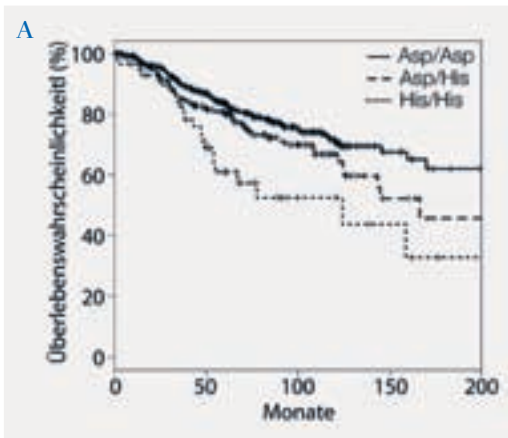
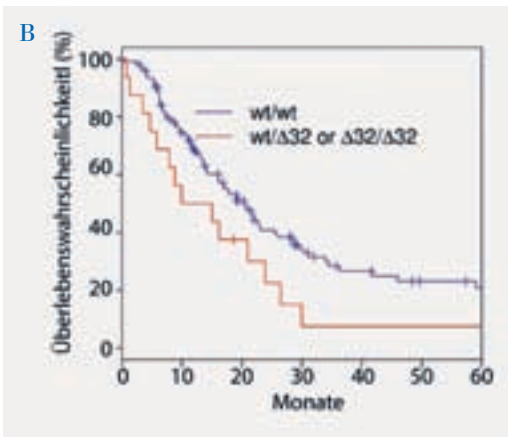


Abbildung 2: XPG D1104H stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor für Melanompatienten dar (A), während der CCR5 D32-Polymorphismus eine prädikative Sequenzvariation für den Erfolg immunmodulierender Therapien bei Patienten mit metastasiertem Melanom ist (B, aus Cancer Immunology Immunotherapy [2008]: 57:685 – 691). In A ist das Gesamtüberleben, in B das Überleben nach Erstdiagnose Stadium IV als Kaplan Meier-Überlebenskurven dargestellt.



Projekts ist die Evaluierung von Polymorphismen als prognostische, d. h. den Verlauf der Krankheit allgemein, und prädiktive Marker, d. h. mit dem Erfolg einer speziellen Therapie verknüpft, und so für spezifische Therapien »günstige« bzw. »ungünstige« Polymorphismen zu identifizieren. Dadurch sollte es langfristig ermöglicht werden, Patienten sowohl individuell angepasste Nachsorge als auch Therapien anzubieten

Identifikation von prognostischen and prädiktiven Polymorphismen

Basierend auf einer knapp 800 Melanompatienten fußenden Kohorte, wird initial der Einfluss von Sequenzvariationen auf den Verlauf und den Therapieerfolg untersucht. Dabei stehen einerseits die oben erwähnten immu-

response-related Polymorphismen, aber auch Sequenzvariationen in Reparaturenzym-Genen im Fokus. Letztere Gruppe wurde ausgewählt, da einerseits Patienten mit defekten Reparaturenzymen eine höhere Inzidenz für Hauttumore aufweisen und andererseits unterschiedliches DNA-Reparaturvermögen auch unterschiedliche genetische Stabilität hervorrufen und damit auch unterschiedlich aggressive Tumore bedeuten. In der Tat zeigte sich bei den Analysen der Würzburger Forschergruppe, dass Variationen in zwei der untersuchten Reparaturenzym-Gene unabhängige Faktoren für die Prognose des Melanoms sind. Dabei hatte der XPG D1104H-Polymorphismus nach der Tumordicke den größten Einfluss auf die Prognose für die untersuchten Patienten (Abbildung 2A).

Hinsichtlich der immune-response-related Polymorphismen entdeckten die Forscher, dass das Vorhandensein einer bestimmten Sequenzvariation im CCR5-Gen, nämlich einer 32 bp Deletion (CCR5 Δ 32), sich negativ auf den Therapie-Erfolg von Immuntherapien bei Stadium IV-Melanompatienten auswirkt (Abbildung 2B). Analog wird zurzeit noch der prädikative Wert eines Polymorphismus für die adjuvante Interferon-Therapie evaluiert.

Insgesamt konnten sowohl prognostische als auch prädikative Marker für Melanompatienten und deren Therapien identifiziert werden. Neben der Analyse weiterer Polymorphismen sollen jene Marker noch an einer größeren Patientenkohorte evaluiert werden, sodass man sich dem Ziel einer optimalen Patientenversorgung weiter annähert.