

Möglichkeiten zum immunologischen Screening bei Patienten mit Lynch Syndrom und Anlageträgern

Informationstag für Betroffene, Angehörige und Interessierte

23. März 2019

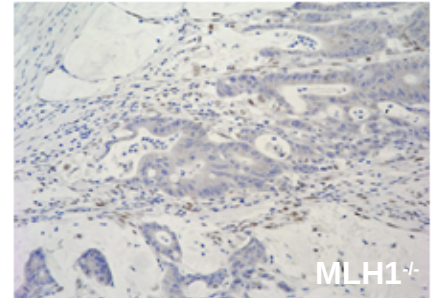
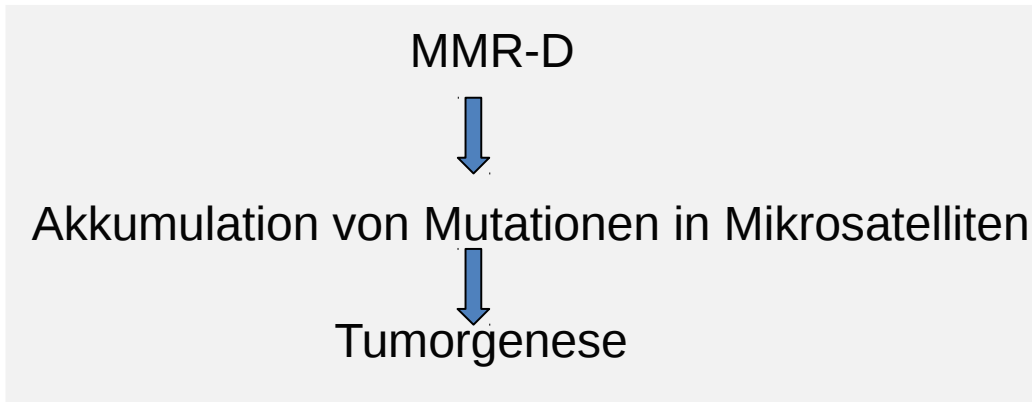
Düsseldorf

Claudia Maletzki

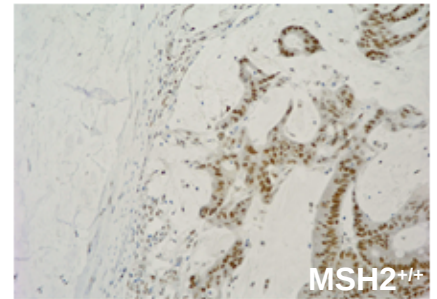
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin; Medizinische Klinik III; Universitätsmedizin Rostock

Lynch Syndrom – Genetik

- Autosomal dominanter Erbgang
- Verwandte 1. Grades: 50 %iges Risiko
- DNA-Mismatch-Reparatur- (MMR) Familie betroffen
(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EpCAM*)
- Penetranz ~80 %
- Keimbahnmutation + somatische Mutation = MMR-Defizienz

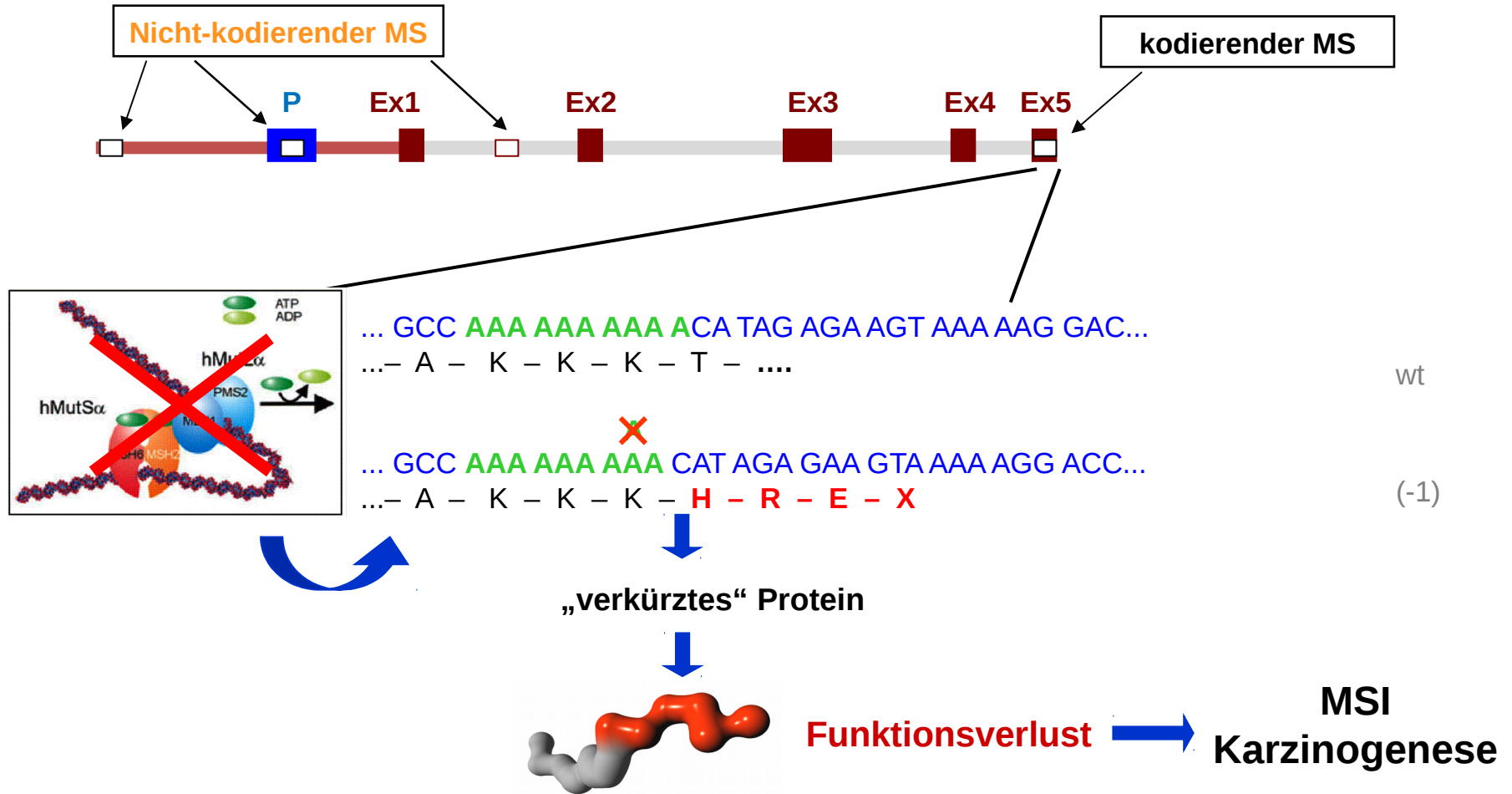


Prof. Prall, Institut für Pathologie

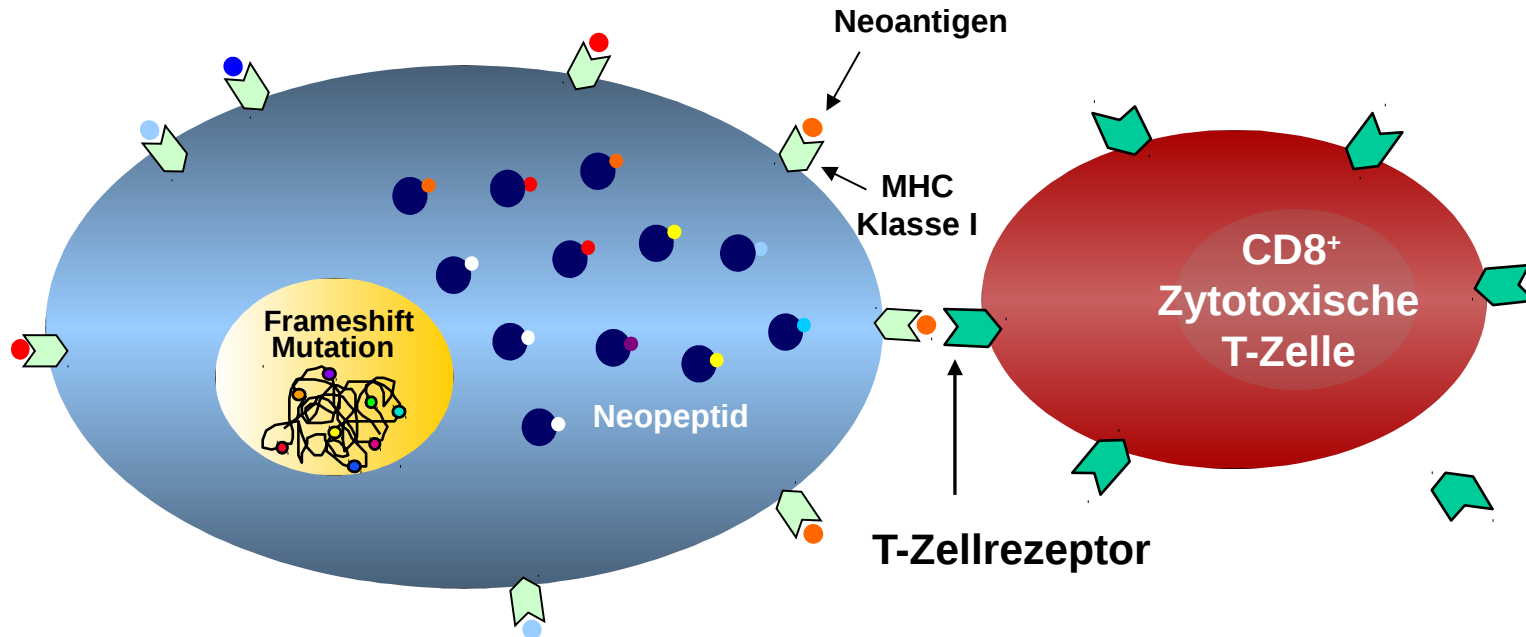


Prof. Prall, Institut für Pathologie

Lynch Syndrom – molekulare Grundlagen



Lynch Syndrom – Relevanz des Immunsystems



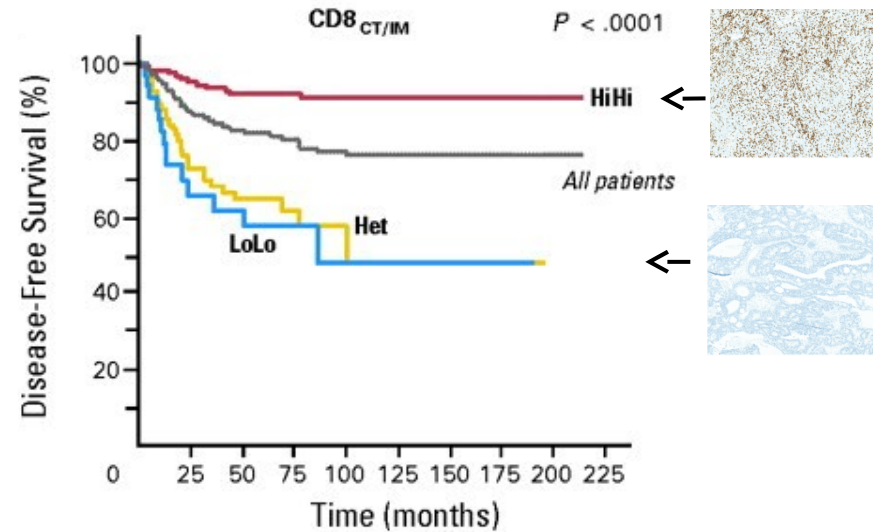
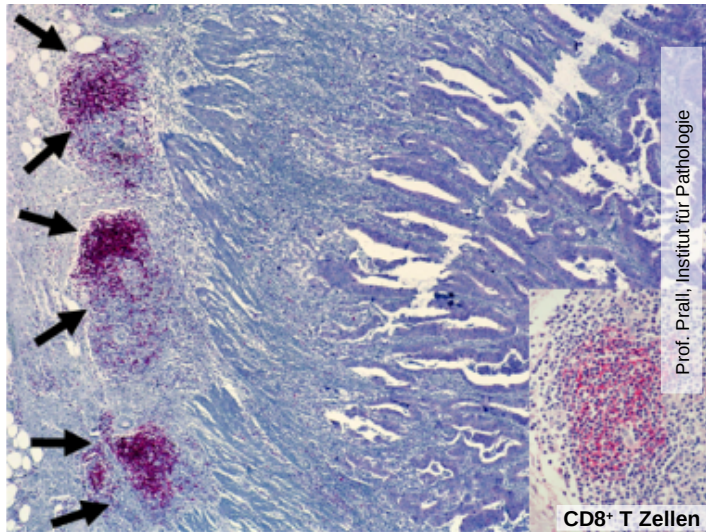
➡ **Potentielle Zielstrukturen für T-Zellen**

Lynch Syndrom – Relevanz des Immunsystems

- Viele „Neoantigene“
= **hohe Tumorimmunogenität!**

Immunzellinfiltration = positiver Prädiktor!

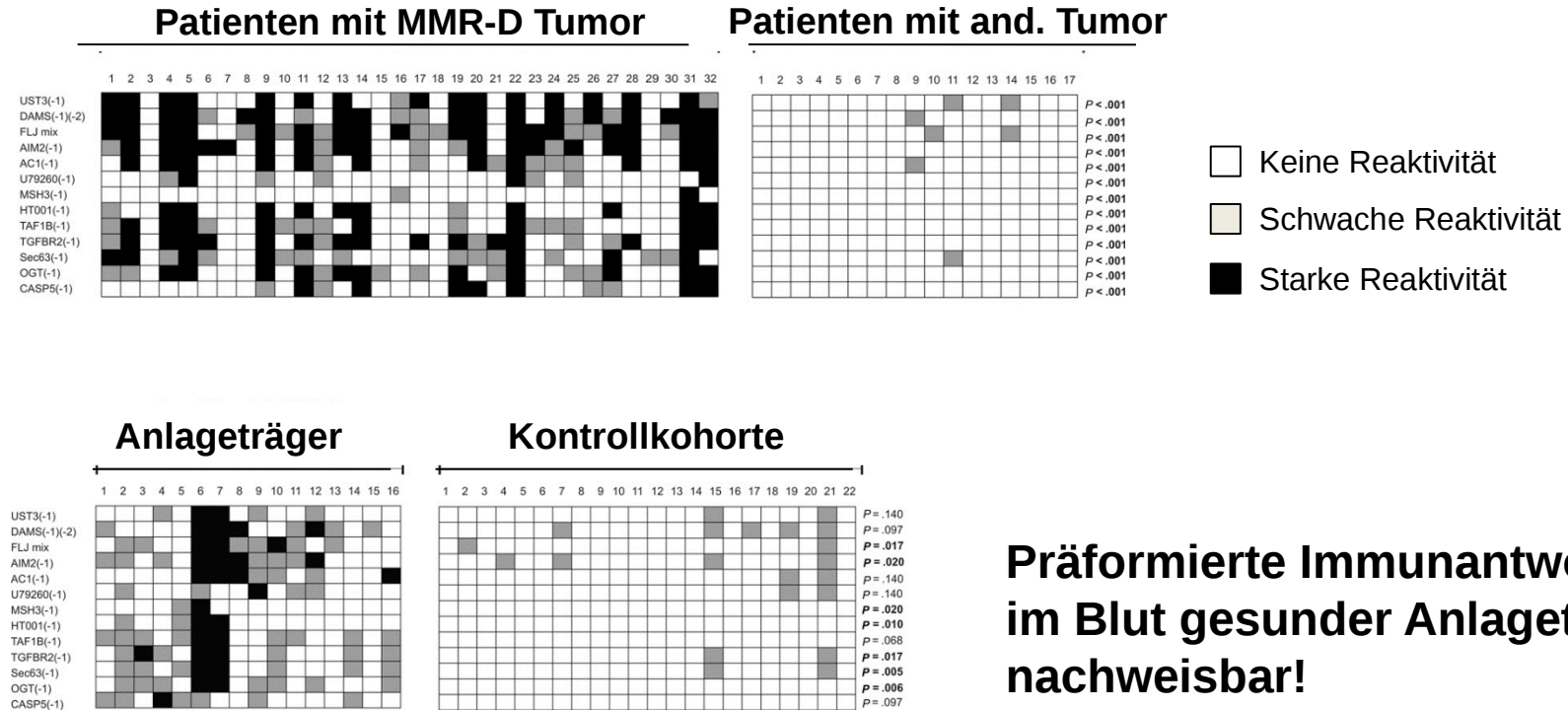
Starke T-Zellinfiltration = besseres Überleben



--> (Immunecheckpoint-Inhibitor-basierte) Immuntherapie

Lynch Syndrom – Relevanz des Immunsystems

Nachweis antigen-spezifischer Immunantworten im Blut



Klinische Studien: NCT01461148, NCT01885702

Ziel der Studie

- 1. Prophylaktisch: Untersuchung des Immunstatus von Lynchpatienten und Anlageträgern als mögliches ergänzendes Screeningverfahren**
- 2. Prophylaktisch und Therapeutisch: präklinischer Einsatz einer „Impfung“ im MLH1-Mausmodell**

1. Immunstatusbestimmung

Hintergrund: Veränderung im Blut als Indikator für Tumorwachstum

Nachweis von
„Tumormarkern“
(CEA, CA19-9) bzw.
and. Biomarkern
(Zytokine/Chemokine)

Nachweis
zirkulierender
Tumorzellen
und/oder Tumor-DNA

Nachweis bestimmter
Immunzellsuppopulatione
n (immunstimulierend vs.
supprimierend)

Nachweis
antigenspezifischer
Immunantworten

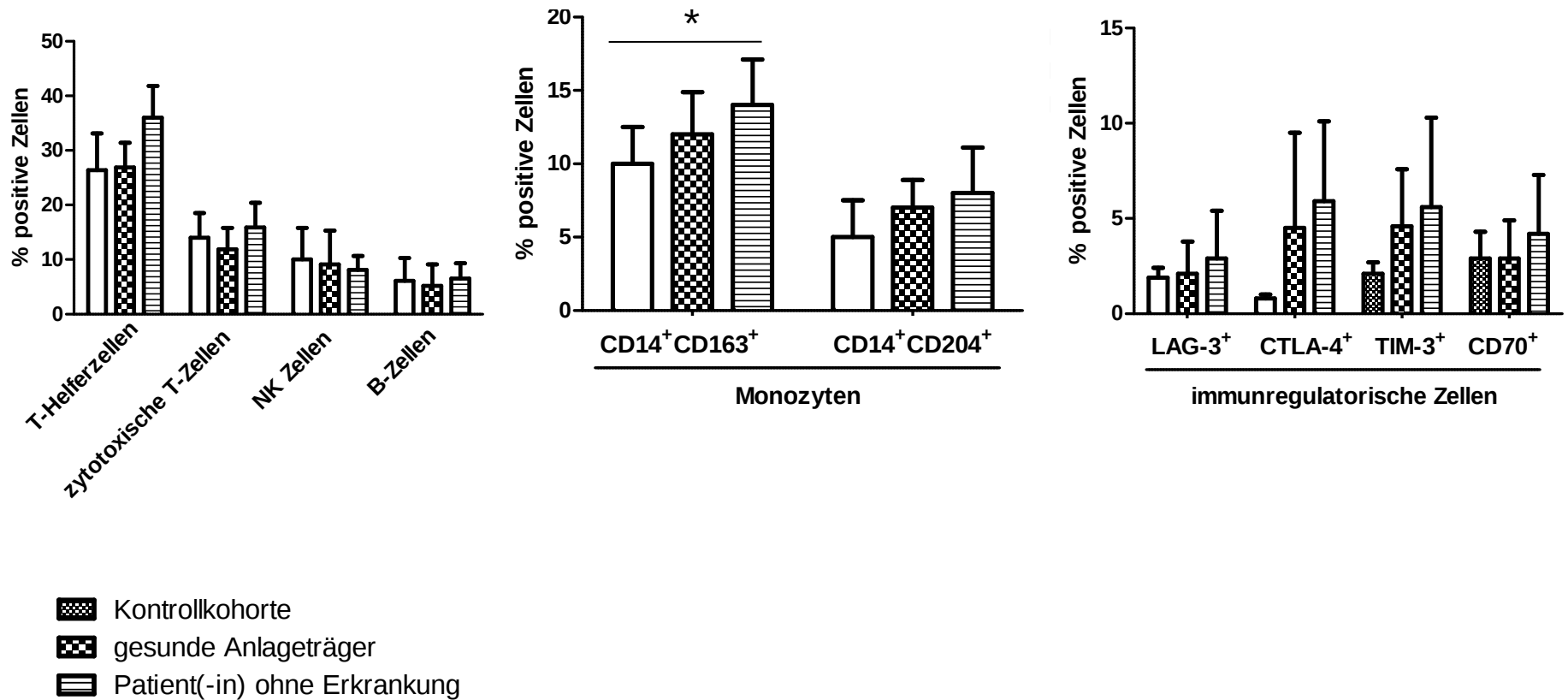
....

Entitäten-übergreifend

Tumorspezifisch

1. Immunstatusbestimmung – eigene Untersuchungen

1.1. durchflusszytometrische Phänotypisierung

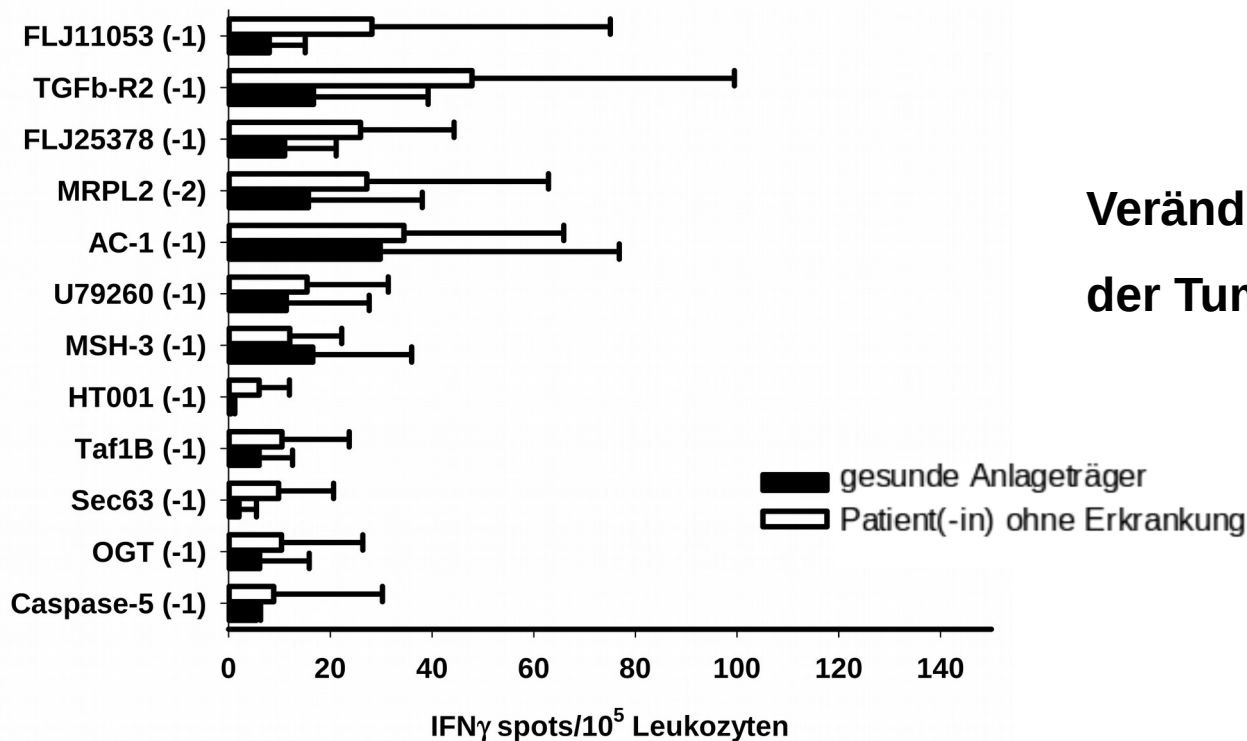


n=5-7 Spender; MW + SD; * p<0,05; T-Test; CTLA-4 - cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4;
TIM-3 - T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3; LAG-3 - Lymphocyte activation gene 3

1. Immunstatusbestimmung – eigene Untersuchungen

1.2. Nachweis antigen-spezifischer Immunantworten

Präformierte Immunantworten im Blut gesunder Anlageträger nachweisbar!

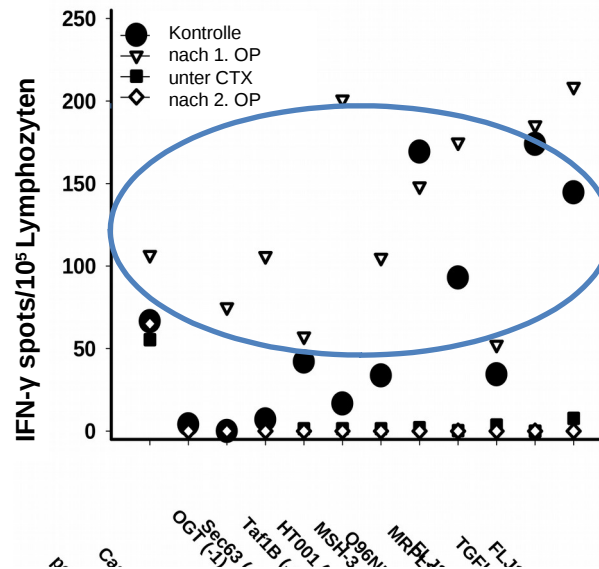
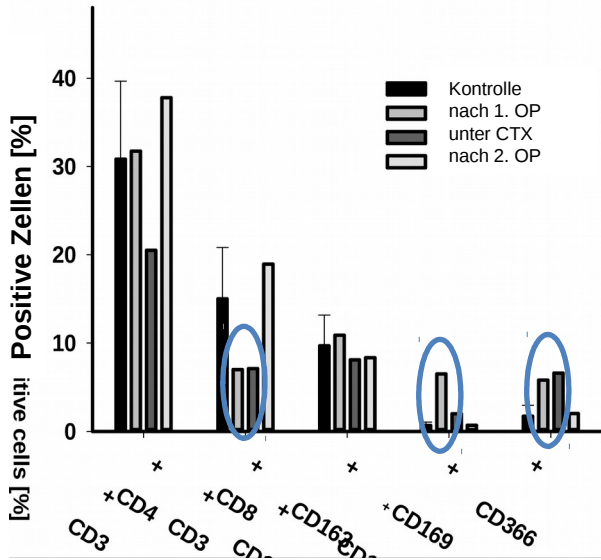


**Veränderungen im Rahmen
der Tumorentstehung?**

1. Immunstatusbestimmung – Einzelfallbericht

- 33-jähriger Patient mit Lynch Syndrom
 - Erstdiagnose: fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
 - Adjuvante Chemotherapie
 - 2. Tumorleiden, 2. operative Entfernung
 - Erfolgreiche Therapie
- ✓ **Veränderter Immunstatus**
✓ **Starke Immunreaktivität**

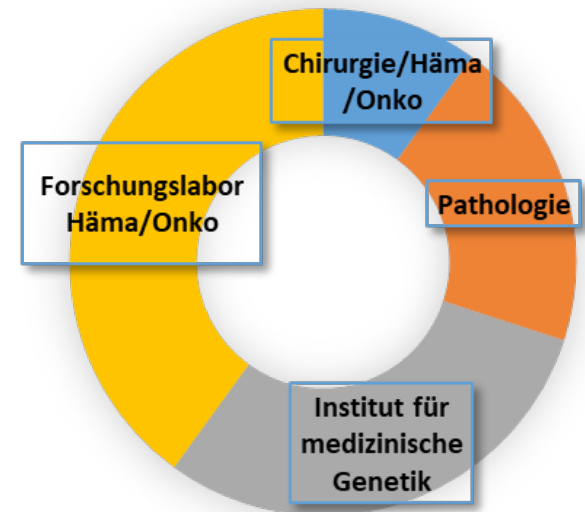
Immunmonitoring



Möglichkeiten der Prävention - Vor- bzw. Nachsorgeprogramm

Untersuchungsumfang

Untersuchung (ab dem 25. LJ)	Frequenz
Körperliche Untersuchung	1 x jährlich
Abdomensonographie	1 x jährlich
Komplette Koloskopie	1 x jährlich
Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ab dem 35. LJ)	1 x jährlich
Gynäkol. Untersuch. einschl. transvag. Sonographie	1 x jährlich
Endometriumbiopsie (ab dem 35. LJ)	1 x jährlich



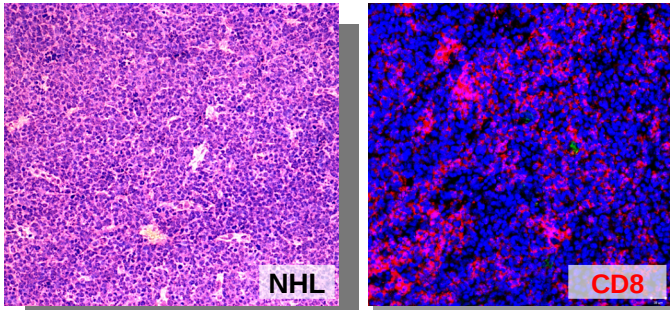
**Idee: Immunstatusbestimmung ergänzend
zum Vor- bzw. Nachsorgeprogramm**

2. experimentelle Vakzinestrategie im MLH1-Mausmodell

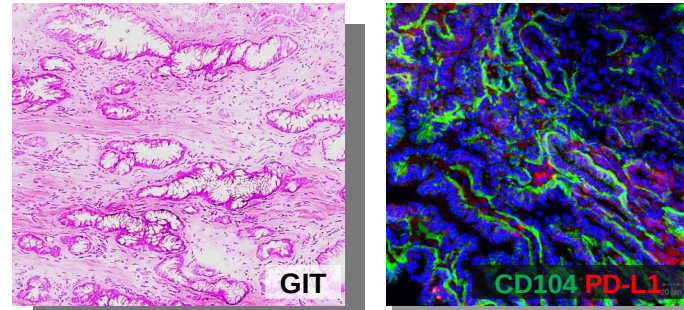
- Stamm: B6.129-Mlh1^{tm1Rak}
- Biallelischer MLH1 knockout (Exon 2 Deletion)
- Hypermutierte Tumoren
- Tumorentwicklung: zweistufig



Früh (<40 Wochen): Lymphome



Spät (>40 Wochen): Darmtumoren



konstitutionelle MMR-D

Lynch Syndrom

MMR-D – mismatch repair deficiency; NHL – Non-Hodgkin Lymphom; GIT – gastrointestinaler Tumor

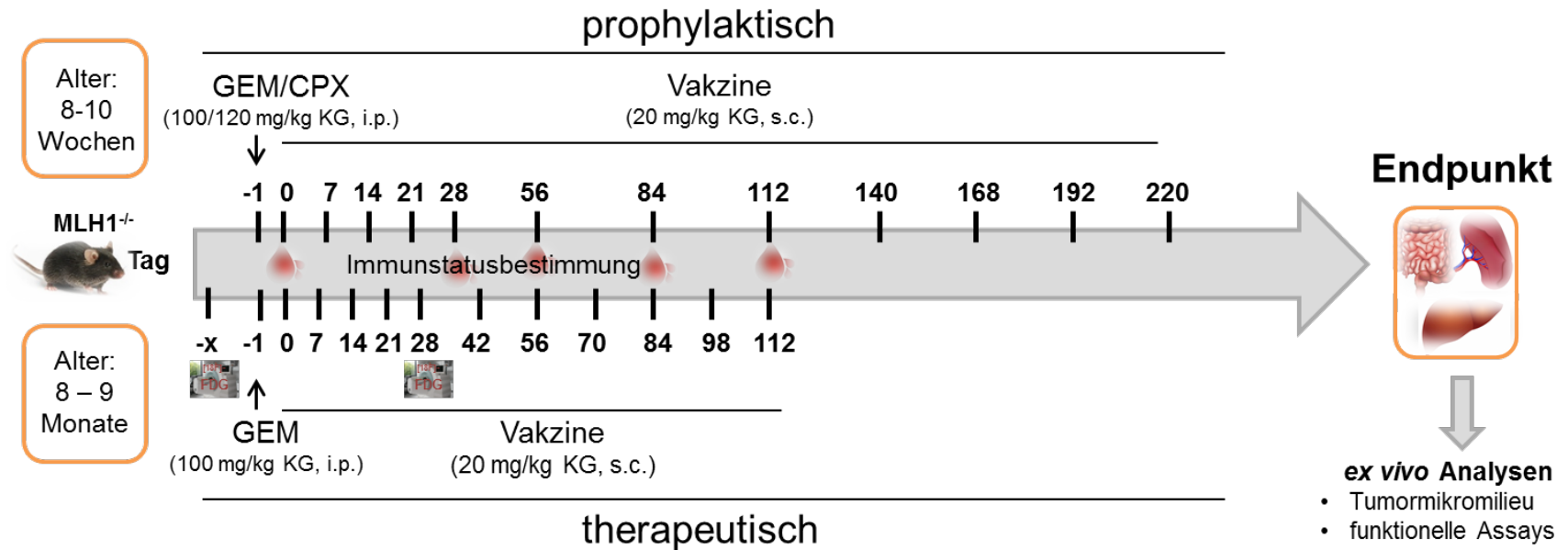
Edelmann et al., *Cancer Res* 1998; Maletzki et al., *Oncotarget* 2016

2. experimentelle Vakzinestrategie im MLH1-Mausmodell

**Einfluss einer prophylaktischen und
therapeutischen Impfung auf Tumorinzidenz
und Tumorwachstum im MLH1-Mausmodell**

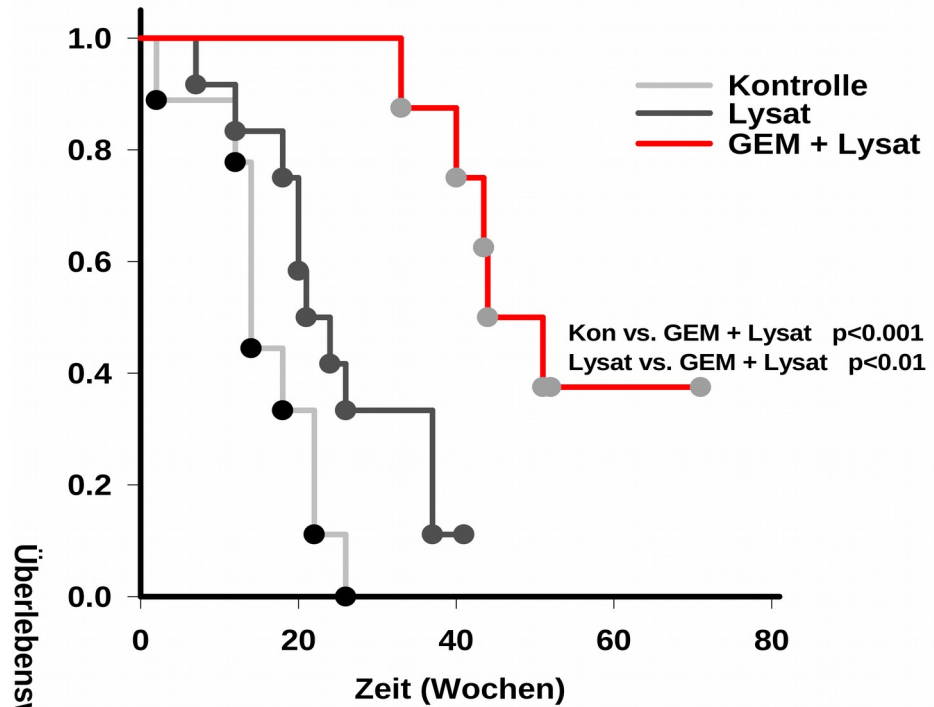
2. experimentelle Vakzinestrategie im MLH1-Mausmodell

Impfprotokoll



2. experimentelle Vakzinestrategie im MLH1-Mausmodell

Ergebnisse: Prophylaktische „Impfung“



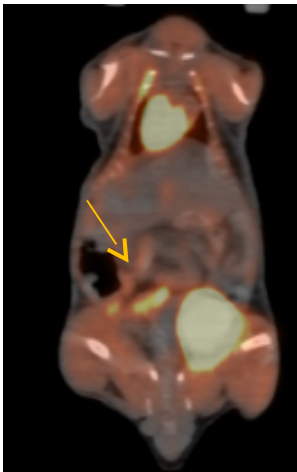
- Verzögerung der Tumorentstehung
- Verbesserung durch Kombinationstherapie

2. experimentelle Vakzinestrategie im MLH1-Mausmodell

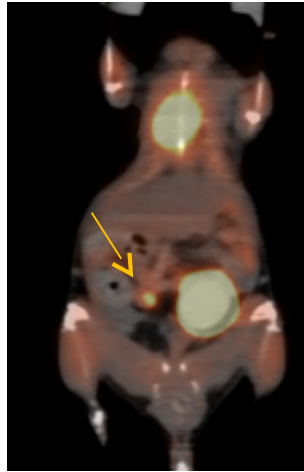
Ergebnisse: Therapeutische „Impfung“

In vivo Bildgebung (^{18}F -FDG)

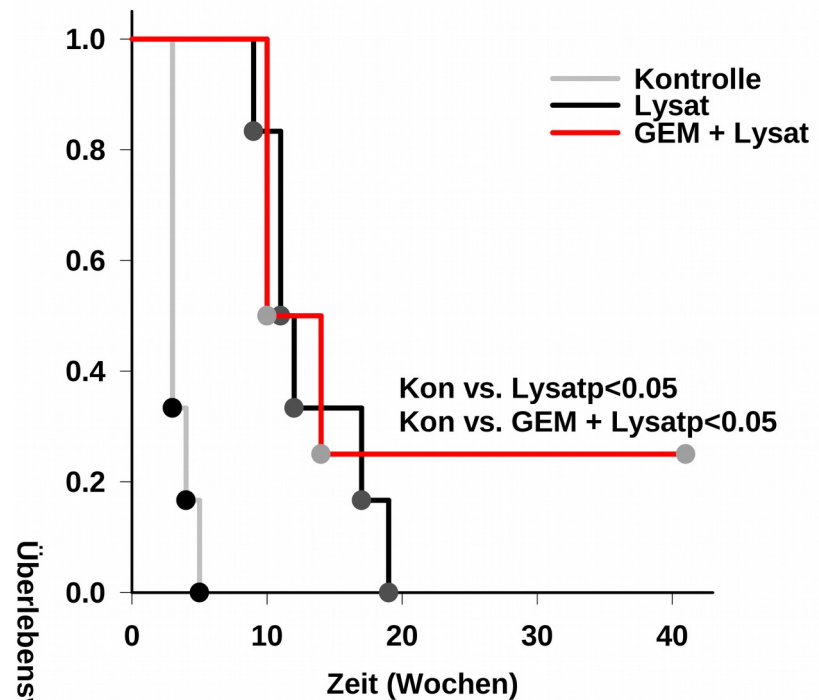
Tag 0



Tag 28



Kaplan-Meier Überlebenskurve



□ Krankheitsstabilisierung und Überlebensverlängerung

Ausblick

- **Verbesserung der Prophylaxe und Therapie durch Kombination mit**
 - **Immun-Checkpoint-Inhibitoren**
 - **Zielgerichteten Substanzen**

Phase	Studiennummer (NCT...)	Substanz	Ziel
III (CAPP3)	02813824 02497820	Aspirin	Chemoprävention
I	02052908	Naproxen	Chemoprävention
II	03631641	Nivolumab (anti-PD-1 Antikörper)	Prävention oder Verzögerung durch Immunmodulation
II	03070574	Mesalazin (5-ASA)	Chemoprävention
I/II	01885702	DC Vakzine	Prävention von Erst- bzw. Zweitmalignomen durch (Re-) aktivierung Neoantigen-spezifischer T-Zellen
II	03831698	Omega-3- Säurenethylester	Veränderungen des Mikrobioms

Danksagung

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

- Prof. Dr. C. Junghanß
- OÄ Dr. L. Henze
- Cand. med. L. Wiegele
- Alle AG Mitglieder

Institut für Medizinische Genetik

- Dr. I. Bauer

Klinisches Krebsregister M-V

- Dr. med. H. Zettl
- Frau S. Klöcking

Institut für Pathologie

- Prof. Dr. F. Prall/OÄ Dr. A. Zimpfer
- Dr. M. Hühns
- Dr. B. Schneider

Institut für Experimentelle Chirurgie Core Facilities Zentrale Versuchstierhaltung/ Multimodale Kleintierbildung, UMR

- Univ.-Prof. Dr. B. Vollmar/Univ.-Prof. Dr. B. Krause
- Dr. J. Stenzel
- I. Klamfuss
- A. Möller/J. Förster

Patienten und Spender



Kontakt:

Dr. rer. nat. Claudia Maletzki

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Medizinische Klinik III Universitätsmedizin Rostock

Email: claudia.maletzki@med.uni-rostock.de