

Kommentar Expertenbeirat



Original-Titel

Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy

Autoren:

Sivan et al., Science 11/2015

Kommentar:

PD Dr. Georgia Schilling, Freiburg, 06.12.2015

Hintergrund:

Die Darmflora spielt im Zusammenhang mit systemischen Immunantworten eine wichtige Rolle – eine „Vermittlerrolle“ hinsichtlich der Aktivierung der Immunantwort auf eine Chemotherapie konnte bereits gezeigt werden. Ob die darmständige Bakterienflora jedoch einen spontanen Effekt gegen Tumore hat, z.B. ob sie Immuntherapien mit beispielsweise Checkpointinhibitoren wie den monoklonalen Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1 beeinflussen kann, ist unklar.

Um diese Frage zu beantworten, verglich die Arbeitsgruppe das Wachstum subkutaner Melanome in zwei verschiedenen Mausstämmen (TAC und JAX), die sich hinsichtlich darmständigen mikrobiellen Flora deutlich unterschieden.

Ergebnisse:

Es konnten signifikante Unterschiede im Tumorwachstum festgestellt werden: Die Melanome wuchsen in den TAC-Mäusen wesentlich aggressiver, was mit der Immunantwort auf den Tumor im jeweiligen Mausstamm in Zusammenhang gebracht wurde. In den JAX-Mäusen lagen eine ausgeprägtere Tumor-spezifische T-Zell-Antwort und eine deutlich höhere intra-tumorale CD8+ T-Zell-Aktivität vor.

Eine gemeinsame Haltung der beiden Mausstämme relativierte diese Beobachtung, was für den Einfluss von Umweltfaktoren spricht, z.B. die dadurch hervor gerufene identische Besiedelung des Darms mit Bakterien. Um die Rolle dieser Mikroben direkt zu testen, wurden schließlich Suspensionen aus den Fäzes der beiden Mausstämme gewonnen und dem jeweils anderen Stamm oral zugeführt. Dadurch konnte auch in den TAC-Mäusen das Tumorstadium verzögert werden. Im nächsten Schritt wurde JAX-Fäkalsuspension alleine oder in Kombination mit einem anti PD-1 Antikörper den TAC-Mäusen verabreicht, was zu einer noch besseren Tumorkontrolle führte. In den Mäusen, die entweder den Antikörper oder die Fäkalsuspension alleine erhielten, war das Tumorwachstum vergleichbar. In weiteren aufwendigen Analysen konnte schließlich Bifidobacterium als das verantwortliche Bakterium identifiziert werden.

Zusammenfassung:

Die Daten zeigen, dass durch eine Manipulation der Darmflora eine Immuntherapie positiv beeinflusst werden kann. Die immunmodulierende Wirkung beruht auf einer vermehrten Aktivität von dendritischen Zellen und einer verstärkten CD8+ T-Zell-Anreicherung in der Tumorumgebung.