

Entschlüsselt: Wirkmechanismus von Imiquimod

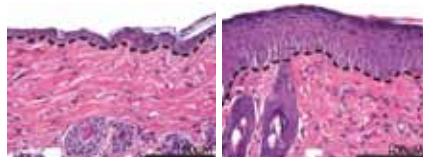
Die Behandlung von Hautkrebs mit Imiquimod zeigt eine Hemmung des Tumorwachstums bis hin zu einer Regression. Ein Schlüssel molekül scheint hier Toll-like-Rezeptor-7 (TLR7) zu sein. Wiener Wissenschaftler erforschten, wie er eine Signalkaskade auslöst, die zum Zelltod führt.

TEXT DR. BARBARA DROBITS, DR. MARTIN HOLCMANN UND UNIV.-PROF. DR. MARIA SIBILIA

Bösartige Veränderungen der Haut sind auch in Österreich immer mehr im Vormarsch. Einwirkungen der Umwelt, vor allem UV-Licht, aber auch genetische Faktoren führen immer häufiger zur Entwicklung von Hautkrebs. Die Diagnose „Basalzellkarzinom“, eine Hautkrebsart, die ihren Ursprung im Hautepithel hat, geht mit einer guten Prognose einher. Es tritt meist an UV-Licht-belasteten Stellen auf, ist aber operabel und metastasiert sehr selten. Eine aggressivere Form des Hautkrebses ist das Melanom, auch schwarzer Hautkrebs genannt, das sich aus entarteten Melanozyten entwickelt und sehr schnell metastasiert. Trotz vermehrter Präventions- und Aufklärungsarbeit ist die Zahl der Hautkrebsdiagnosen jährlich im Steigen. Es gilt: Je früher ein Melanom erkannt wird, desto bessere Heilungschancen bestehen.

Krebstötende Mechanismen.

Eine Möglichkeit der lokalen Therapie bestimmter Hautkrebsarten, wie des oberflächlichen Basalzellkarzinoms, der aktinischen Keratose – oder in seltenen Fällen des Melanoms –, ist die topische Behandlung mit Imiquimod. Diese Behandlungsmethode bietet eine geeignete Alternative zur chirurgischen Resektion. Imiquimod wurde ursprünglich zur äußerlichen Behandlung von Condyloma acuminata (äußerliche Feigwarzen) im Genital- und Perianalbereich eingesetzt. Generell wirkt Imiquimod als Immunmodulator und wird als Creme (Aldara, enthält fünf Prozent Imiquimod) eingesetzt. Kontrollierte klinische Studien zeigten, dass die äußerliche Applikation von Imiquimod zu Entzündungsreaktionen führt, die in den meisten Fällen



Haut unbehandelt (links), behandelt (rechts)

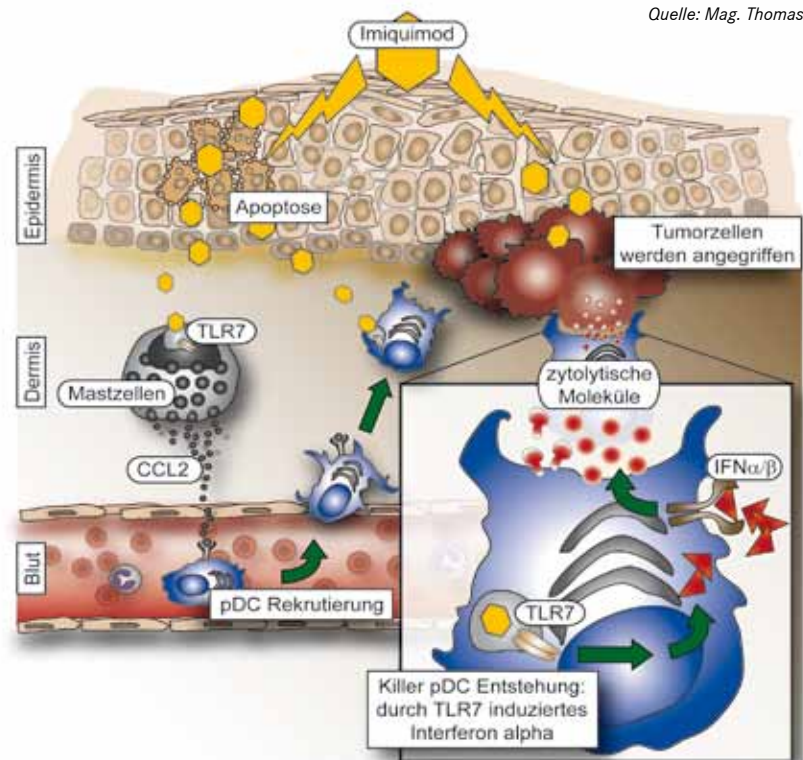
von Erythemen und Erosionen begleitet werden. Dabei werden verschiedene Zytokine synthetisiert, die das Immunsystem modulieren. Studien belegen, dass diese lokalen Hautreizungen eindeutig mit dem Therapieerfolg von Imiquimod in Verbindung stehen. Trotz dieser sehr guten Therapieerfolge war bisher nicht wirklich bekannt, welche krebstötenden Mechanis-

men durch die topische Applikation von Imiquimod aktiviert werden und welche Zellen für den Therapieerfolg verantwortlich sind.

Stimulierung von Immunzellen.

Unser Forschungsteam hat in den letzten Jahren den Wirkungsmechanismus von Imiquimod aufgeklärt. In einer ersten Studie konnte gezeigt werden, dass die äußerliche Anwendung von Imiquimod in der Haut eine lokale Entzündung auslöst, die von Rötung und Verdickung der Hautschichten begleitet ist. Bei der histologischen Untersuchung wurde auch eine er-

→ Wirkung von Imiquimod



Quelle: Mag. Thomas Bauer

höhte Zahl von Immunzellen, besonders plasmazytoider dendritischer Zellen (pDCs), in der Dermis entdeckt, die normalerweise nur in geringer Zahl in der Haut zu finden sind. Bei oberflächlichen Melanomen, die mit Imiquimod behandelt wurden, konnte eine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum oder sogar eine Regression des Tumors beobachtet werden. Wie in der normalen Haut wurde auch in Tumoren bei Imiquimod-Behandlung eine erhöhte Zahl von pDCs nachgewiesen. Dieser Effekt zeigt sich auch in mit Imiquimod behandelten Hauttumoren beim Menschen. Weiters konnte gezeigt werden, wie Imiquimod diese Effekte in der Haut und im Tumor induziert. Die lokalen Reaktionen in der Haut und im Tumor werden durch einen spezifischen Rezeptor des angeborenen Immunsystems ausgelöst, dem sogenannten TLR7. TLR sind Mustererkennungsrezeptoren, die normalerweise Krankheitserreger-assoziierte molekulare Muster erkennen und selektiv auf mikrobielle Komponenten reagieren. Es ist schon seit einigen Jahren bekannt, dass auch Imiquimod TLR7/8 aktivieren kann. TLR7 ist in Mastzellen der Haut exprimiert und stimuliert diese, nach Behandlung mit Imiquimod das Signalprotein CCL2 in erhöhter Menge zu produzieren. CCL2 führt dazu, dass Immunzellen, insbesondere pDCs, in die Imiquimod-behandelte Hautregion rekrutiert werden. Der Wirkstoff kann nun ebenfalls die eingewanderten pDCs aktivieren, die auch TLR7 exprimieren. Dieses Signal stimuliert die pDCs, große Mengen an Interferon α (IFN α) zu produzieren und auszuschütten. IFN α ist ein Zytokin, das antivirale und antitumorogene Wirkung besitzt.

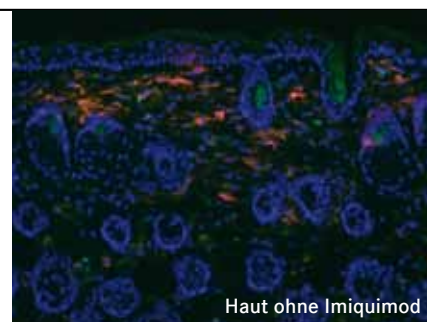
→ Zulassungssituation von Imiquimod

Imiquimod ist in der EU zugelassen bei Erwachsenen mit äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich, kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) und klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei Immunkompetenz, wenn Größe oder Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. Im März 2011 wurde Imiquimod in den USA zur Behandlung von externen und perianalen Feigwarzen zugelassen, im Juli 2011 folgte die Zulassung für aktinische Keratosen.

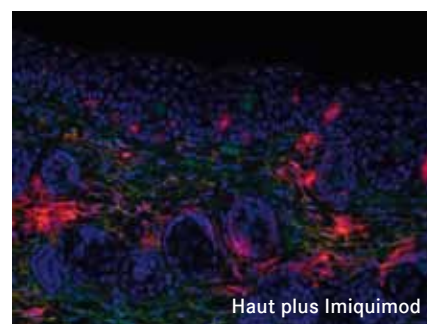
Über einen autokrinen Mechanismus – der sezernierte Faktor wirkt auf die Zelle selbst ein – werden pDCs stimuliert, zytolytische Moleküle auszustoßen. Diese attackieren die Tumorzellen und lösen eine Signalkaskade aus, die zum Zelltod führt.

Mithilfe verschiedener Modelle, in denen bestimmte Immunzellpopulation fehlen, wurde noch eine weitere Besonderheit der antitumoralen Wirkung von Imiquimod entdeckt. Bisher wurden in einer Tumorummunantwort T-Zellen (Zellen des adaptiven Immunsystems) und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) als die wichtigsten Immunzellen angesehen. Beide Zelltypen verwenden ebenfalls zytolytische Moleküle, um Tumorzellen anzugreifen. In dieser Studie konnte nun erstmals bewiesen werden, dass pDCs selbst, unabhängig von den Immunzellen des adaptiven Immunsystems, aber auch unabhängig von NK-Zellen, die Zerstörung der Tumorzellen einleiten und den Tumor bekämpfen.

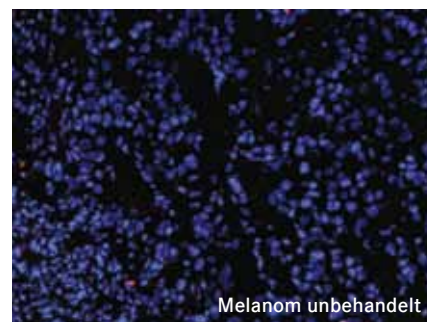
Neue Therapieoptionen. Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass dieselben grundlegenden Mechanismen auch bei der Behandlung im Menschen aktiviert werden, da die „Tumor-Killer-pDCs“ auch in Hauttumoren von Menschen zu finden sind, die mit Imiquimod behandelt wurden. Die Erkenntnisse, wie das Medikament wirkt und welche Reaktionen ausgelöst werden, geben uns die Möglichkeit, effizientere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln und Tumore noch spezifischer zu bekämpfen. Es ist in Zukunft auch denkbar, Imiquimod zusätzlich zu einer konventionellen Krebstherapie zu verschreiben, um die Effizienz zu erhöhen und die Behandlungsdauer zu verringern. <



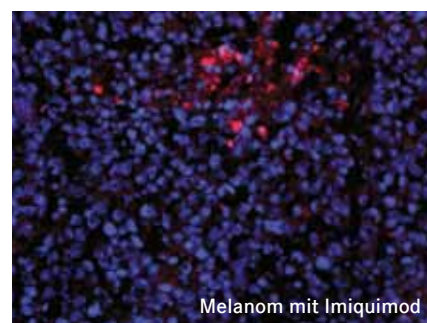
Haut ohne Imiquimod



Haut plus Imiquimod



Melanom unbehandelt



Melanom mit Imiquimod

Literatur

Drobits B., Holcman M., Amberg N., Swiecki M., Grundtner R., Hammer M., Colonna M., Sibia M.: Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells; *J Clin Invest* 2012; 122(2): 575-85



Univ.-Prof. Dr. Maria Sibia (Foto),
Dr. Barbara Drobits und Dr. Martin
Holcman

Institut für Krebsforschung, Klinik
für Innere Medizin I, Comprehensive
Cancer Center, Medizinische
Universität Wien