

25. Juni 2015

EHA 2015: Epigenetische Marker und Targets beim multiplen Myelom/ Panobinostat synergistisch wirksamer Kombinationspartner

Der Unterschied zwischen Genetik und Epigenetik sei in etwa so wie der Unterschied, ein Buch zu schreiben oder es zu lesen, vom Leser werde ein Text interpretiert und durchaus anders ausgelegt als ursprünglich gedacht, sagte Felipe Prósper, Pamplona. Je besser man epigenetische Prozesse verstehe, umso eher finde man künftige therapeutische Targets. Am besten charakterisierte epigenetische Ereignisse sind DNA-Methylierungen, z.B. Hypermethylierungen, die meist mit dem Stilllegen von Genen einhergehen. Die medikamentöse Umkehrung epigenetischer Prozesse beispielsweise durch Histon-Deacetylase-Inhibitoren wie Panobinostat werden zur Optimierung bereits bestehender Regime bei multiplem Myelom (MM) evaluiert.

An DNA-Modifikationen (wie Phosphorylierung, Ubiquitinierung oder Isomerisierung) sind bestimmte Enzyme beteiligt, die möglicherweise zur Prognoseabschätzung und für neue therapeutische Ansätze in Frage kommen: So konnte die DNA-Methylierung als negativer Marker bei der AML gezeigt werden (1), und mit Decitabin und 5-Azacytidin hat man hypomethylierende Substanzen gefunden, die eine Hypermethylierung rückgängig machen. An der Pathogenese der AML ist die Methyltransferase G9a beteiligt, die in Kooperation mit DNMT1 DNA methyliert; mit dualen Histon-Methyltransferase-Inhibitoren (HMTs) BIX01294 und UNC0638 sind diese Prozesse in vitro umkehrbar, so Prósper.

Durch Next Generation Sequencing hat man beim multiplen Myelom aberrante Methylierungs-Muster identifiziert, die mit dem Krankheitsstadium assoziiert sind (2). Kaiser et al. (3) haben in den Proben der Medical Research Council Myeloma IX Studie mit den hypomethylierten Genen GPX3, RBP1, SPARC, RASD1 und TGFBI prognostisch relevante epigenetische Tumorsuppressorgene gefunden, die unabhängig von Zytogenetik, Alter und International Scoring System ein kürzeres Gesamtüberleben bedeuten, sagte Andrew Spencer, Melbourne. Mittels Dexamethason war die Hypomethylierung von RASD1 als umkehrbar gezeigt worden, ebenso wie SPARC durch Lenalidomid, sagte er.

Whole-Genome-Analysen (4) haben gezeigt, dass Hypermethylierungen sich überraschenderweise in den nicht-kodierenden Enhancer-Regionen normaler B- und Plasmazellen befanden. Hypermethylierte Regionen waren in den Stammzellen noch methyliert und wurden erst während der normalen B-Zell-Differenzierung graduell demethyliert. Das bedeutet offenbar, dass multiple-Myelom-Zellen entweder epigenetische Eigenschaften von undifferenzierten Zellen zurückgewinnen oder eine epigenetische Signatur einer möglichen Myelom-Stammzell-Progenitorzelle behalten haben, so Spencer.

Kombinationen mit DACi bei Bortezomib/Lenalidomid-refraktären Patienten erfolgreich

Studien haben gezeigt, dass die Überexpression von Class-I-Histon-Deacetylasen (HDAC) bei Patienten mit multiplen Myelom mit einem kürzeren progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist (5). Class-I-HDAC-Inhibitoren sind synergistisch wirksam in Kombination mit Proteasominhibitoren wie Bortezomib, deren zytotoxische Wirkung sie verstärken, sagte Spencer. In MM-Proben, die gegen HDAC-Inhibitoren resistent waren, konnte eine 35-Gen-Signatur identifiziert werden, in der der Signalweg zur Regulation des Actin-Zytoskeletts verstärkt war. Die Kombination von HDAC-Inhibitor mit gegen das Actin-Zytoskelett gerichteten Inhibitoren optimierte die Wirkung des HDAC-Inhibitors und konnte die Resistenz gegen HDAC-Inhibitoren aufheben (6). Um die Therapie des multiplen Myeloms zu optimieren, werden nun Kombinationen aus (Histon- sowie non-Histon Targets) Deacetylase-Inhibitoren (DACi) wie Panobinostat mit Proteasominhibitoren klinisch evaluiert.

Die Phase-III-Studie PANORAMA 1 mit 768 RRMM-Patienten (7) verlängerte unter Panobinostat/Bortezomib/Dexamethason das progressionsfreie Überleben signifikant (12,1 vs. 8,1 Monate, $p < 0,0001$). Besonders profitierte die Subgruppe der mit Bortezomib + IMiD-Vortherapierten (7,8 Monate längeres PFS). Panobinostat hat daraufhin im Februar 2015 als erster pan-DAC-Inhibitor die FDA-Zulassung zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom (RRMM) erhalten für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien, darunter Bortezomib und ein immunmodulierendes Therapeutikum (IMiD), so Jamie Cavenagh, London.

HDAC-Inhibition macht Myelomzellen wieder empfindlich gegenüber Proteasominhibitoren und IMiDs

Durch HDAC-Inhibition können Myelomzellen wieder empfindlich gegenüber Proteasominhibitoren und IMiDs werden. Dies ermöglicht optimierte Kombinationstherapiekonzepte: Panobinostat plus Lenalidomid und Dexamethason konnte in einer auf dem diesjährigen ASCO veröffentlichten Phase-II-Studie (8) zeigen, dass von 20 RRMM-Patienten bei 9 ein objektives Ansprechen (ORR) erreicht wurde, 6 von ihnen waren Lenalidomid-refraktär.

Die Viererkombination Panobinostat, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason hat in einer Phase-I-Studie (9) bei 56 RRMM-Patienten mit bis zu 4 Vortherapien eine ORR von 90% erreicht, bei guter Verträglichkeit (am häufigsten traten Fatigue und Neutropenie auf).

Panobinostat wird nun in anderen Kombinationen sowie als Erhaltungstherapie evaluiert, sagte Hermann Einsele, Würzburg. Panobinostat plus Carfilzomib, Proteasominhibitor der 2. Generation, konnten in einer Phase-I/II-Studie bei RRMM-Patienten eine ORR von 75% und eine klinische Benefitrate von 87% erreichen (10).

Auch in Kombination mit Pomalidomid verstärkt ein DACi dessen Wirksamkeit, hier laufen bereits Studien, beispielsweise mit Ricolinostat, Dexamethason und Pomalidomid (NCT01997840).

Ein interessantes Feld eröffnet zudem das Potential der Kombination epigenetischer Therapien mit monoklonalen Antikörpern, so Einsele, besonders vielversprechend zeigen sich antiCD38-Antikörper wie Daratumumab, MOR202 oder SAR650984. Das Typ2-Transmembran-Glykoprotein CD38 wird auf normalen B-Zellen kaum, auf multiplen Myelomzellen dagegen hoch exprimiert. In Monotherapie hat Daratumumab in der ebenfalls auf dem ASCO präsentierten Sirius-Studie (11) immerhin eine ORR von 29% und ein medianes PFS von 3,7 Monaten bei schwer vorbehandelten RRMM-Patienten gezeigt, doch in Kombination mit dem DACi können möglicherweise Resistenzmechanismen überwunden sowie die Antikörper-vermittelte Zytotoxizität verstärkt werden – diese Hypothese gilt es in künftigen Studien zu prüfen, schloss Einsele.

ab

Quelle: Novartis Satellitensymposium "Epigenetics in the Pathogenesis and treatment of multiple myeloma",
11.6.15 im Rahmen des EHA, Wien

Literatur:

- (1) [Figueroa ME, Cancer Cell 2010 Jan 19;17\(1\):13-27. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.020.](#)
- (2) [Walker BA, Blood Jan 2011, 117 \(2\) 553-562; DOI: 10.1182/blood-2010-04-279539](#)
- (3) [Kaiser MF et al. Blood. 2013 Jul 11;122\(2\):219-26. doi: 10.1182/blood-2013-03-487884.](#)
- (4) [Agirre, Genome Research, Vol. 25, No. 4, 01.04.2015, p. 478-487.](#)
- (5) [Mithraprabhu S et al. Epigenetics. 2014 Nov;9\(11\):1511-20. doi: 10.4161/15592294.2014.983367.](#)
- (6) [Mithraprabhu S et al. Cell Death and Disease \(2014\) 5, e1134; doi:10.1038/cddis.2014.98.](#)
- (7) [Richardson PG et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 \(suppl; abstr 8510^\)](#)
- (8) [Ajai Ch et al. J Clin Oncol 33, 2015 \(suppl; abstr 8528\).](#)
- (9) [Popat R et al. ASH 2014, Poster 4766.](#)
- (10) [Berdeja J et al. J Clin Oncol 33, 2015 \(suppl; abstr 8513\).](#)
- (11) [Lonial S et al. J Clin Oncol 33, 2015 \(suppl; abstr LBA8512\).](#)