



T. Felzmann, Wien

Glioblastom: Krebsimmuntherapie

Das Ende vom Anfang der Krebsimmuntherapie

Seit zwanzig Jahren arbeiten Tumorummunologen in akademischen und industriellen Forschungszentren auf der ganzen Welt an der Entwicklung von Methoden, das Immunsystem in den Dienst der Krebsbehandlung zu stellen. Das Jahr 2010 hat die ersten Früchte dieser Arbeiten gebracht. Insbesondere die dendritischen Zellen stehen dabei im Zentrum des Interesses. Die US-Arzneimittelbehörde FDA hat im April eine Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit dendritischen Zellen erteilt. Die zelluläre Krebsimmuntherapie „is here to stay!“

Dendritische Zellen (Dendritic Cells, DC) sind die zentralen Regulationselemente des Immunsystems. Sie bilden ein dichtes Netz von Wächterzellen in allen Geweben unseres Körpers. In ihrem Basiszustand erhalten sie die Toleranz gegen Autoantigene aufrecht. Kommt es zu einer Gefahrensituation durch eine Infektion mit Mikroorganismen, ändern die DCs ihren Funktionsmodus und werden zu potenten immunstimulierenden Zellen. Sie wandern aus den Geweben in die regionalen Lymphknoten, wo sie die in den infizierten Organen aufgenommenen Antigene an T-Lymphozyten präsentieren. Diese werden durch die Präsentation der Antigene darüber informiert, wie sie den Eindringling erkennen können. Durch aktivierende Membranrezeptoren und die Freisetzung von Zytokinen wie etwa Interleukin-12 erhalten die T-Lymphozyten ihren Marschbefehl ins Gewebe und eine „licence to kill“.

Doch eine Tumorzelle wird vom Immunsystem nicht als Gefahr wahrgenommen. Mikroorganismen verfügen über spezielle molekulare Strukturen, die in höheren

Organismen nicht vorkommen. Die DC hat Rezeptoren, die diese mikrobiellen Strukturen erkennen und als Gefahrensignale interpretieren können. Solange keine derartigen Gefahrensignale auf die

Nebenbei sei bemerkt, dass es trotzdem immer wieder zu spontanen Immunreaktionen kommt. Krebszellen können sogar schon in einem so frühen Stadium erkannt werden, dass es gar nicht erst zu einer klinisch wahrnehmbaren Krebserkrankung kommt. Das ist am eindrucksvollsten an Patienten nach Organtransplantation zu sehen: Die transplantierten Patienten erhalten immunsuppressive Medikamente, damit eine Abstoßung des Organs verhindert wird. In dieser Gruppe besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken. Wie diese spontane Antitumorimmunität zustande kommt, ist nicht ganz klar. Es könnte aber zum Beispiel mit dem Sauerstoffmangel im Tumorgewebe zusammenhängen, bevor dieses sich selber mit Blutgefäßen versorgen kann.

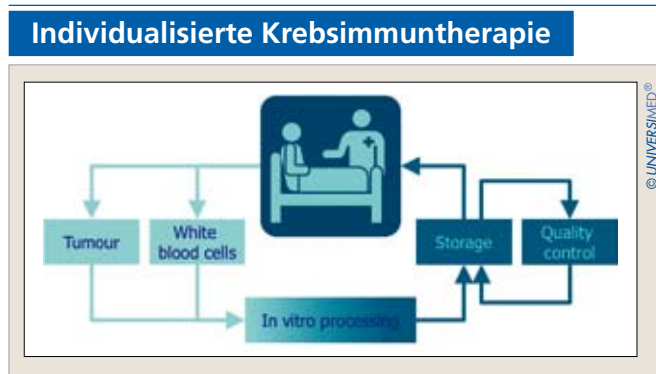


Abb. 1: Jeder Tumor verfügt über ein individuelles Spektrum von Antigenen. Die einzige Möglichkeit, dieses Spektrum zu erfassen, besteht darin, die Tumorantigene aus dem Tumorgewebe des Patienten zu isolieren. Die Monozyten werden ebenfalls vom Patienten durch eine Leukozytenapherese gewonnen. In Kultursystemen erfolgt die Differenzierung der Monozyten in DC, die Beladung mit den Tumorantigenen und die Aktivierung durch ein mikrobielles Gefahrensignal. Die DC werden vital eingefroren und bis zur Verabreichung in flüssigem Stickstoff gelagert. Davor erfolgt eine umfangreiche Qualitätskontrolle

DC einwirken, unterdrückt diese jede Form von Immunität. Tumorgewebe entwickelt sich aus Normalgewebe und verfügt natürlich nicht über die mikrobiellen Gefahrensignale. Die DCs, die wie jedes andere Gewebe auch Tumorgewebe durchziehen, schützen den Tumor vor einer Attacke durch das Immunsystem.

Prinzip der Krebsimmuntherapie mit DC

Das Prinzip der Krebsimmuntherapie mit DCs beruht darauf, das Gefahrensignal, welches der Tumor selber nicht produziert, unter kontrollierten Bedingungen

in vitro an die DCs zu verabreichen. Eine große Zahl an unterschiedlichen Technologien wurde zur Herstellung von DCs für die Krebsimmuntherapie entwickelt. Ich möchte mich hier auf die Methodik der DC-Krebsimmuntherapie, Trivax, beschränken, die wir in den letzten 10 Jahren in Wien entwickelt haben. Dabei handelt es sich um ein komplett individualisiertes Verfahren (Abb. 1). Wir gewinnen die Tumorantigene durch eine operative Entnahme von Tumorgewebe des Patienten. Monocyten, die wir durch eine Leukozytenapherese in großer Zahl aus dem peripheren Blut des Patienten sammeln können, werden in Kultursystemen mit Interleukin-4 und GM-CSF in DCs differenziert. Die Tumorantigene werden dem Kulturmedium zugesetzt. Als hochaktive Phagozyten können die DCs diese problemlos aufnehmen.

Um nun die von einem Mikroorganismus ausgehende Gefahr zu simulieren, setzen wir dem Kulturmedium Lipopolysaccharide zu. Das sind typische Bestandteile der bakteriellen Zellwand, die von den DCs als Gefahrensignale wahrgenommen werden. Nach extensiver Qualitätskontrolle werden die mit Tumorantigenen beladenen und in den immunstimulierenden Modus transformierten DCs direkt in Lymphknoten inokuliert.

Therapieoption bei Melanom und Glioblastom

Neben der schon erwähnten ersten Zulassung einer DC-Krebsimmuntherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wurden DCs schon für viele unterschiedliche Krebserkrankungen eingesetzt. Auf der Website des NIH sind weit über 300 Studien unter dem Stichwort „Dendritic Cell“ gelistet. Am häufigsten findet sich dabei das Melanom, aber schon an zweiter Stelle stehen die Gehirntumoren.

Auch wir haben uns in der klinischen Entwicklung unserer DC-Krebsimmuntherapie für die Behandlung des Glioblastoms entschieden. Es gibt eine Reihe von guten biologischen und klinischen

Gründen für diese Wahl. Das aggressive, durch konventionelle Behandlungen nur unzulänglich kontrollierbare Fortschreiten des Glioblastoms zeigt die Dringlichkeit neuer Behandlungsmethoden auf. Die initiale neurochirurgische Tumormassenreduktion erlaubt den Zugang zum Tumorgewebe zur Gewinnung der Tumorantigene. Aus immunologischer Sicht scheint es vorteilhaft, sehr früh mit der Krebsimmuntherapie zu beginnen, so

in die Kontrollgruppe randomisierten Patienten erhalten die Standard-Chemoradiotherapie; die Patienten der Behandlungsgruppe bekommen zusätzlich zu Chemoradiotherapie auch die DC-Krebsimmuntherapie. Wir wollen etwa 60 Patienten in unsere Studie einschließen. Unser primäres Ziel ist progressionsfreies Überleben; sekundäres Ziel ist Gesamtüberleben. Dieses Design ist natürlich ein Kompromiss zwischen dem, was ideal wäre, und dem, was unter den gegebenen Rahmenbedingungen machbar ist. Trotzdem erwarten wir einen ersten Wirksamkeitsnachweis für unsere DC-Technologie zur Krebsimmuntherapie.

Wir hoffen, die Rekrutierung der Patienten bis Mitte 2011 abgeschlossen zu haben. Erste Ergebnisse sollten 2012 vorliegen. Andere DC-Krebsimmuntherapie-Pilotstudien zur Behandlung des Glioblastoms lassen einen Vorteil für die Patienten auch in unserer Studie als wahrscheinlich erscheinen.

Mittelfristig sollte auch für die Behandlung von Gehirntumoren die DC-Krebsimmuntherapie nichts Exotisches mehr sein. Wir erleben gerade das Ende der zwei Jahrzehnte währenden Forschungsbemühungen – des Anfangs – zum biologischen Verständnis der Immunregulation durch DCs und deren Manipulation für den klinischen Einsatz in der Krebsimmuntherapie. In wenigen Jahren werden die Onkologen eine DC-Krebsimmuntherapie mit derselben Selbstverständlichkeit verordnen, wie die Hämatologen eine Stammzelltransplantation veranlassen. Ein neues Behandlungsparadigma hat in den klinischen Alltag Einzug gehalten.

Literatur beim Verfasser

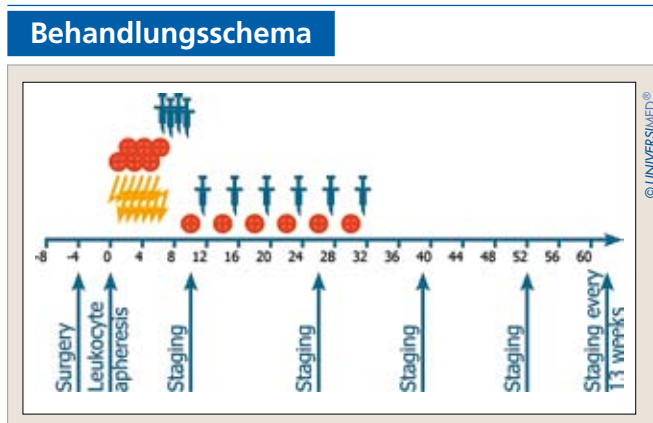


Abb. 2: Bei der neurochirurgischen Tumoroperation wird die Tumormasse so weit wie möglich reduziert. Bei den Patienten der Behandlungsgruppe erfolgt danach die Leukozytenapherese. Die Behandlung beginnt mit sechs Wochen Strahlentherapie (gelbe Blitze). In der darauf folgenden vierwöchigen Pause werden die ersten vier DC-Impfungen (blaue Spritzen) verabreicht. Zwischen den alle vier Wochen erfolgenden Blöcken der Erhaltungstherapie (rote Pillen) wird jeweils eine weitere Impfung verabreicht. Insgesamt erhalten die Patienten die DC-Krebsimmuntherapie zehnmal. Im Weiteren erfolgt alle drei Monate ein Tumorstaging

lange das Immunsystem noch nicht durch die Chemotherapie beeinträchtigt ist, was beim Glioblastom möglich ist.

Phase-II-Studie mit Glioblastompatienten

Sowohl in Europa als auch in den USA wurde in den letzten Jahren eine Reihe von Gesetzen erlassen, die moderne biologische Hightech-Behandlungsverfahren regulieren. Die wahrscheinlich wesentlichste Bestimmung legt fest, dass es sich bei den somatischen Zelltherapien um Arzneimittel handelt. Das hat den großen Vorteil, dass klar festgelegt ist, wie die klinische Entwicklung und die Zulassung zu erfolgen haben. Es hat aber auch einen Nachteil: Es bedarf eines umfangreichen Genehmigungsverfahrens, um eine klinische Studie zu initiieren. Wir benötigten beinahe drei Jahre, um den ersten Patienten behandeln zu können. Unsere Studie ist als randomisierte Phase-II-Studie angelegt (Abb. 2). Die

Autor: Univ.-Prof. Dr. Thomas Felzmann
 MBA Trimed Biotech GmbH
 St. Anna Kinderkrebsforschung
 E-Mail: thomas.felzmann@ccri.at
 onk110100