

# ÖGU-Fortbildungstagung: Krebsimmuntherapie

## Dendritische Zellen als neues Behandlungsparadigma

Schon lange werden große Hoffnungen in das Potenzial der aktiven Krebsimmuntherapie – oft auch als Tumorimpfung bezeichnet – als Ergänzung zu Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung gesetzt. Die klinische Umsetzung tumorimmunologischer Konzepte ließ aber lange Zeit auf sich warten. Erst der Einsatz von dendritischen Zellen brachte den Durchbruch: Dendritic Cells are Here to Stay!

### Krebsimmuntherapie

Die Krebsimmuntherapie ist bei Weitem nicht so exotisch, wie es auf den ersten Blick erscheinen mag. Tatsächlich wurde der erste Versuch, das Immunsystem gegen Krebserkrankungen einzusetzen, bereits 1893 publiziert.<sup>1</sup>

Dieses frühe Konzept basierte darauf, dass hitzeinaktivierte Bakterien in Tumorgewebe inokuliert wurden. Die daraus resultierende heftige lokale Immunreaktion führte dazu, dass Tumorgewebe einerseits direkt zerstört wurde, andererseits

aber auch zur Initiierung einer Immunreaktion gegen Tumorgewebe. Dieses Konzept hat sich in Form der Behandlung des Harnblasenkarzinoms bis heute erhalten. Schon 1904 wurde erstmals versucht, durch Instillation von BCG in die Harnblase eine lokale Immunreaktion gegen Tumorzellen auszulösen. Im Jahr 1976 wurde im Rahmen einer klinischen Studie die Wirksamkeit von BCG nachgewiesen und als First-Line-Therapie des Harnblasenkarzinoms etabliert.<sup>2</sup>

Das Konzept der zytostatischen Chemotherapie wurde erst nach dem Zweiten Weltkrieg eingeführt. Während des Kriegs hatte man beobachtet, dass das als Waffe eingesetzte Senfgas zu einer dramatischen

Reduktion von Leukozyten führte. Das legte den Schluss nahe, dass eine Behandlung von Leukämien mit Senfgas möglich sein könnte. Erste derartige Versuche wurden in den 1940er-Jahren unternommen und leiteten die Ära der zytostatischen Chemotherapie ein. Die Bestra-

lich erste somatische Zelltherapie, die in routinemäßigem klinischem Einsatz ist, ist die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSC).<sup>3</sup> Die HSC-Transplantation brachte einen Durchbruch in der Leukämiebehandlung und führte dazu, dass heute viele Leukämien geheilt

werden können. Der eigentliche Wirkmechanismus der HSC-Transplantation besteht in der sogenannten Graft-versus-Leukämie (GvL)-Reaktion. Dabei kommt es zu einer immunologischen Attacke der Spenderzellen auf das hämatopoetische Sys-

tem des Empfängers und damit auch auf die leukämischen Zellen. Trotzdem sprechen wir noch immer von einer Transplantation, die eigentlich auf den Ersatz von defektem Gewebe durch intaktes Spendergewebe hinweist, anstelle von dem, worum es sich vielmehr handelt: eine somatische Zelltherapie bzw. eine zelluläre Krebsimmuntherapie.

Andere Anwendungen folgten. Donor Lymphocyte Infusions (DLI) wurden eingesetzt, um einer drohenden Abstoßung eines HSC-Transplantats und/oder eines Rezidivs der Leukämie entgegen zu wirken.<sup>4</sup> Die DLIs sollen dabei die GvL-Reaktion verstärken; gleichzeitig kommt es damit aber natürlich auch zu einer stär-



**T. Felzmann, Wien: „Mit der Zulassung von Dendrons DC-Tumorimpfstoff zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird die Krebsimmuntherapie mit DCs zum klinischen Alltag. Andere Anwendungen von DCs in der Krebsimmuntherapie sind in Entwicklung und in diesem Bereich ist mit baldigen Fortschritten zu rechnen.“**

lungstherapie wurde nach der Entdeckung der Radioaktivität durch Marie Curie in der ersten Dekade des 20. Jahrhunderts erstmals in der Krebsbehandlung eingesetzt. Zu spezifischen Anwendungen auf der Basis von Linearbeschleunigern kam es aber erst in den 1940er- und 1950er-Jahren.

### Somatische Zelltherapie zur Krebsbehandlung

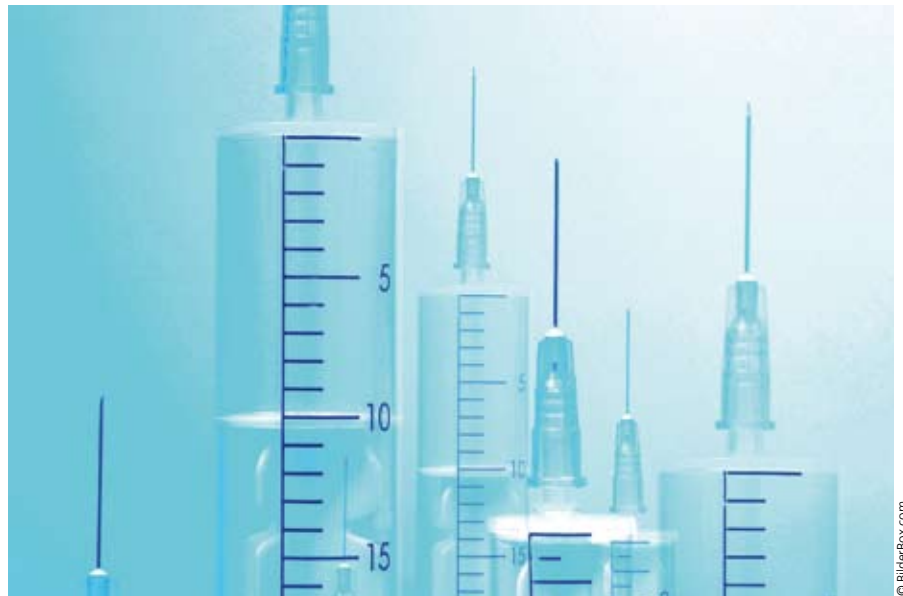
Die somatische Zelltherapie im Allgemeinen und die zelluläre Krebsimmuntherapie im Speziellen können mittlerweile auf eine Geschichte von mehreren Jahrzehnten zurückblicken. Die wahrschein-

keren Graft-versus-Host (GvH)-Reaktion. Erstere führt zu einer Attacke auf die Leukämiezellen, Letztere zu einer Attacke auf das hämatopoetische Gewebe des Empfängers, was die Chancen für das Engraftment des HSC-Transplantats verbessert.

Besondere Bedeutung wurde von Anfang an den Killerzellen beigemessen, insbesondere, wenn die somatische Zelltherapie zur Krebsbehandlung eingesetzt wurde. Ein frühes Konzept waren die Lymphokine Activated Killer Cells (LAK), mittels Interleukin (IL) 2 in vitro expandierte NK-Zellen.<sup>5</sup> Von den unspezifischen LAK-Zellen war es nur ein kleiner Schritt zur Verwendung von tumorantigen-spezifischen T-Lymphozyten. Die Annahme war, dass tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) eine Spezifität für Tumorantigene haben müssten.<sup>6</sup> Eine zusätzliche Aufrüstung der TILs erfolgte durch den erstmaligen Einsatz von humanem Gentransfer.<sup>7</sup> Das Gen für IL-2 wurde in die TILs eingebaut, um diese nach der Verabreichung an Patienten von externem IL-2 unabhängig zu machen. Damit war der Startschuss für eine ganze Serie von Versuchen der Krebsbehandlung mit genetisch veränderten Lymphozyten gefallen.<sup>8</sup> Aber auch HSCs wurden genetisch verändert, um ihr therapeutisches Potenzial zu verbessern.<sup>9</sup> T-Zellen wurden selektiert<sup>10</sup> und in vitro vermehrt<sup>11</sup>. Bei Patienten mit Immundefekten, z.B. nach einer HSC-Transplantation, wurden spezifische T-Zellen zur Behandlung von viralen Infektionen mit EBV<sup>12</sup> oder CMV<sup>13</sup> eingesetzt.

## Dendritische Zellen

In die dendritischen Zellen (DC) werden schon lange große Hoffnungen gesetzt. Obwohl ihre formale Beschreibung schon 1975 erfolgte,<sup>14</sup> wurde die zentrale Stellung der DCs in der Orchestrierung von Immunreaktionen erst in den 1990er-Jahren erkannt. Aber schon 1996 wurde über den erstmaligen Einsatz von DCs als zellulärer Krebsimpfstoff berichtet.<sup>15</sup> Unzählige Forschungsgruppen beschäftigten sich in den folgenden Jahren auf der ganzen Welt mit der Entwicklung von Krebsimpfstoffen auf Basis von DCs. Trotzdem gelang erst 2009 ein wirklicher Durchbruch. Die US-ameri-



kanische Biotech Firma Dendreon (www.dendreon.com) berichtete im April auf der Jahrestagung der American Urological Association über eine erfolgreiche Phase-III-Studie mit einem DC-Tumorimpfstoff. In dieser Studie mit über 500 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten, die den DC-Tumorimpfstoff erhielten, im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe. Eine formale Zulassung dieses DC-Tumorimpfstoffs durch die US Food and Drug Agency wird in den nächsten Monaten erwartet. Damit ist davon auszugehen, dass DCs ein Teil der klinischen Routine werden.

## Immunregulation durch DCs

Jedes Gewebe eines Organismus ist von einem dichten Netz aus DCs durchzogen.<sup>16</sup> Wie alle anderen Leukozyten auch, differenzieren sich DCs im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen entlang der myeloischen Reihe zunächst bis zum Stadium der Monozyten. Als solche wechseln sie vom Knochenmark zunächst ins periphere Blut und dann ins Gewebe. Unter nichtentzündlichen Bedingungen differenzieren die Monozyten im Gewebe in unreife DCs; unter entzündlichen Bedingungen werden aus den Monozyten Makrophagen.

Die Funktion unreifer DCs im Gewebe ist die Aufrechterhaltung der Toleranz für Autoantigene.<sup>17</sup> DCs nehmen aus ihrer Umgebung ständig Material von apopto-

tischen Zellen auf, prozessieren dieses und präsentieren die Antigene an T-Zellen. In unreifer Form exprimieren DCs aber keine kostimulatorischen Moleküle. Die Aktivität der T-Zellen wird daher unterdrückt und die T-Zellen werden tolerant.

## Wirkmechanismus von DC-Tumorimpfstoffen

DCs reagieren auf Gefahrensignale.<sup>18</sup> Sie haben zwar keine spezifischen Antigenrezeptoren wie T- und B-Zellen, können aber sogenannte Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP) detektieren.<sup>19</sup> Diese werden durch Moleküle repräsentiert, die ausschließlich bei Mikroorganismen, nicht aber bei höheren Lebewesen vorkommen. Dazu gehören zum Beispiel Endotoxine oder doppelsträngige RNA. Ein PAMP signalisiert der DC eine Gefahrensituation durch die Präsenz von Mikroorganismen. Das führt zu einer Aktivierung der DC, die vor allem durch die Expression von kostimulatorischen Molekülen gekennzeichnet ist. T-Zellen, die mit diesen DCs interagieren, werden ebenfalls aktiviert und können die Antigene dann erkennen und zerstören.

Tumoren haben keine PAMPs, da es sich um keine Mikroorganismen, sondern um autologes Gewebe handelt. In einem Tumor fehlt daher typischerweise das Gefahrensignal. DCs, die so wie jedes andere Gewebe auch Tumorgewebe infiltrieren, sorgen dafür, dass das Immun-

system den Tumor toleriert. Um DCs in der Therapie von Krebserkrankungen nutzen zu können, muss ein künstliches Gefahrensignal verwendet werden.<sup>20</sup> Zunächst werden vom Patienten Monozyten gesammelt und in Kultur in DCs differenziert. Tumorgewebe des Patienten wird operativ entnommen, um daraus die Tumorantigene anzureichern. Die Antigene werden der Kultur der DCs zugefügt und von diesen aufgenommen. Der kritische Schritt besteht in der Aktivierung der DCs: Um ein Gefahrensignal zu simulieren, wird die DC-Kultur mit Lipopolysacchariden, den bakteriellen Endotoxinen, versetzt. DCs können Lipopolysaccharid mittels spezifischer Rezeptoren erkennen. Das signalisiert der DC die Gegenwart von Bakterien und damit eine Gefahrensituation. Die DC stellt ihre Funktion von Toleranzerhaltung und Immunsuppression auf Immunaktivierung um, indem sie die kostimulatorischen Moleküle hochreguliert. Gleichzeitig präsentieren die DCs die Tumorantigene. Werden diese DCs an den Patienten verabreicht, kommt es zu einer Aktivierung von Killerzellen gegen die Tumorantigene.

### Ausblick

Mit der Zulassung von Dendreon's DC-Tumorimpfstoff zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird die Krebsimmuntherapie mit DCs zum klinischen Alltag. Sowohl Ärzte als auch Pa-

tienten werden Zugang zu einer Krebsbehandlung mit DCs einfordern – nicht nur in den USA, sondern auch bei uns. Andere Anwendungen von DCs in der Krebsimmuntherapie sind in Entwicklung und nach dem Erfolg von Dendreon ist auch da mit baldigen Fortschritten zu rechnen. In der Therapie von Krebserkrankungen wurde somit ein neues Kapitel aufgeschlagen.

#### Referenzen:

<sup>1</sup> Coley WB: *The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas; with a report of ten original cases.* Am J Med Sci 1893; 105: 487-511

<sup>2</sup> Morales A, Eidinger D: 1976. *Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of the kidney.* J Urol 115: 377-380

<sup>3</sup> Copelan EA: *Hematopoietic stem-cell transplantation.* N Engl J Med 2006; 354: 1813-1826

<sup>4</sup> Brentjens RJ: *Cellular therapies in acute lymphoblastic leukemia.* Curr Opin Mol Ther 2009; 11: 375-382

<sup>5</sup> Mule JJ, Shu S, Schwarz SL, Rosenberg SA: *Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2.* Science 1984; 225: 1487-1489

<sup>6</sup> Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R: *A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes.* Science 1986; 233: 1318-1321

<sup>7</sup> Rosenberg SA et al: *Gene transfer into humans: Immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction.* N Engl J Med 1990; 323: 570-578

<sup>8</sup> Vera JF, Brenner MK, Dotti G. 2009. *Immunotherapy of human cancers using gene modified T lymphocytes.* Curr Gene Ther 1990; 9: 396-408

<sup>9</sup> Brenner MK et al: *Gene transfer in hemopoietic stem cell transplantation.* In: Gene Therapy 1996. T. Friedmann, R. Mulligan, G. Nabel, and D. Weatherall, eds. Cold Spring Harbour Laboratory, Cold Spring Harbour, New York 1

<sup>10</sup> Casalegno-Garduno R et al: *Multimer technologies for detection and adoptive transfer of antigen-selected CD8(+) T cell clones.* Cancer Immunol Immunother 2009

<sup>11</sup> Fearon DT: *The expansion and maintenance of antigen-selected CD8(+) T cell clones.* Adv Immunol 2007; 96: 103-139

<sup>12</sup> Heslop HE et al: *Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes.* Nat Med 1996; 2: 551-555

<sup>13</sup> Walter EA et al: *Reconstitution of Cellular Immunity against Cytomegalovirus in Recipients of Allogeneic Bone Marrow by Transfer of T-Cell Clones from the Donor.* N Engl J Med 1995; 333: 1038-1044

<sup>14</sup> Steinman RM, Adams JC, Cohn ZA: *Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen.* J Exp Med 1975; 141: 804-820

<sup>15</sup> Hsu FJ et al: *Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells.* Nat Med 1996; 2: 52-58

<sup>16</sup> Steinman RM, Banchereau J: *Taking dendritic cells into medicine.* Nature 449: 419-426

<sup>17</sup> Moser M (2003): *Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions?* Immunology 2007; 19: 5-8

<sup>18</sup> Iwasaki A, Medzhitov R: *Toll-like receptor control of the adaptive immune responses.* Nat Immunol 2004; 5: 987-995

<sup>19</sup> Medzhitov R, Janeway CA jr: *Decoding the Patterns of Self and Nonself by the Innate Immune System.* Science 2002; 296: 298-300

<sup>20</sup> Dohnal AM et al: *Comparative evaluation of techniques for the manufacturing of dendritic cell-based cancer vaccines.* J Cell Mol Med 2009; 13: 125-135

Autor: Univ.-Doz. Dr. Thomas Felzmann, MBA  
 Trimed Biotech GmbH &  
 St. Anna Kinderkrebsforschung  
 E-Mail: thomas.felzmann@ccri.at  
 onk090700