

Trivax-Technologieplattform

Dendritische Zellen in der Krebsimmuntherapie

Nach bald zwei Jahrzehnte dauernden Forschungsarbeiten ist der Durchbruch geschafft: Die erste zelluläre Krebsimmuntherapie auf Basis dendritischer Zellen (DC) wurde von der amerikanischen Arzneimittelbehörde für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Damit steht ein völlig neues Behandlungsparadigma in der Onkologie zur Verfügung. Es scheint durchaus angemessen davon auszugehen, dass die DC in einigen Jahren zur klinischen Routine gehören wie heutzutage die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Behandlung von Leukämien.

Unreife DC – Toleranzinduktion

Dendritische Zellen (DC) finden sich im gesamten Organismus. Wie alle anderen Leukozyten auch differenzieren sie im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen entlang der myeloischen Reihe bis zum Stadium der Monozyten. Diese verlassen das Knochenmark und gelangen über den Blutstrom ins Gewebe. Dabei haben sie zwei Möglichkeiten zur weiteren Differenzierung: unter inflammatorischen Bedingungen differenzieren sie in Makrophagen; unter blanden Bedingungen werden aus den in Gewebe eingewanderten Monozyten DC. In diesem Zustand werden sie konventionell als unreife dendritische Zellen bezeichnet. Dieses Attribut hat aber eher historische Bedeutung als dass es ein

Hinweis auf einen funktionellen Mangel wäre. Tatsächlich handelt es sich dabei um den physiologischen Normalzustand von DC. Hauptaufgabe der unreifen DC ist die Aufrechterhaltung der Toleranz gegen Autoantigene. Sie nehmen aus ihrer Umgebung Material auf, etwa von apoptotischen Zellen, prozessieren die darin enthaltenen Proteine und präsentieren diese an T-Lymphozyten in einer toleranzinduzierenden Weise.

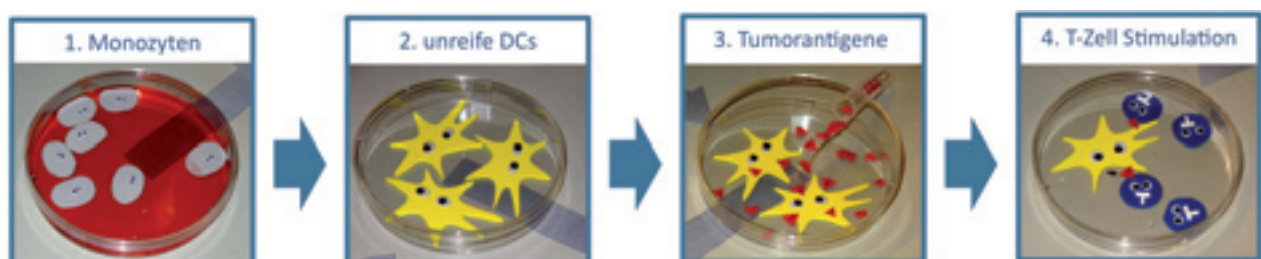
Aktivierte DC – Immunstimulation

Dendritische Zellen reagieren auf mikrobielle Gefahrensignale. Dabei handelt es sich um Moleküle, die bei höheren Organismen nicht vorkommen. Typische Beispiele sind die bakteriellen Endotoxine



Univ.-Prof. Dr. Thomas Felzmann
Sankt Anna Kinderspital,
Trimed Biotech, Wien

bzw. Lipopolysaccharide oder doppelsträngige RNA, wie sie nur bei Retroviren vorkommt. Diese mikrobiellen Moleküle binden an Toll-like-Rezeptoren und lösen in den DC eine starke Aktivierung, auch als Ausreifung bezeichnet, aus, da das Vorhandensein solcher Moleküle die Anwesenheit von Mikroorganismen in der



Monozyten werden durch eine Leukozytenapherese aus dem peripheren Blut angereichert (1). In einer einwöchigen Zellkulturphase werden die Monozyten mit Differenzierungsfaktoren (IL-4, GM-CSF) in DC differenziert (2). Die DC werden mit aus dem Tumorgewebe gewonnenen Tumorantigenen beladen (3). Die Injektion des Tumorpimpfstoffs erfolgt in die Lymphknoten, wo die DC T-Zellen gegen die Tumorantigene primen (4).

Die graphische Gestaltung dieser Abbildung stammt von Petra Gruber anlässlich der Langen Nacht der Kinderkrebsforschung.

Abb. 1: Herstellung dendritischer Zellen (DC)

Umgebung von dendritischen Zellen signalisiert. Die Aktivierung der DC führt einerseits dazu, dass diese ihren Wachtposten im Gewebe verlassen und in die regionalen Lymphknoten einwandern, andererseits werden die zuletzt aufgenommenen Proteine, unter denen sich auch die Proteine der Mikroorganismen befinden, an die T-Zellen im Lymphknoten in einer immunstimulierenden Form präsentiert.

Dendritische Zellen im Tumorgewebe

Genauso wie in anderen Geweben finden sich unreife DC auch im Tumorgewebe. Dort machen sie genau das, was ihre wichtigste Aufgabe ist: Sie schalten die T-Zellen in ihrer Umgebung ab, um zu verhindern, dass diese gegen Autoantigene aktiv werden. Im Tumor ist das natürlich kontraproduktiv, weil unter den als Autoantigene präsentierten Proteinen auch Tumorantigene enthalten sind. Die im Prinzip gegen Tumorantigene gerichteten T-Zellen werden also von den DC aktiv abgeschaltet, was ein wichtiger Beitrag zum Schutz des Tumors vor dem Immunsystem ist. Das Problem dabei liegt darin, dass Tumorzellen über keine mikrobiellen Gefahrensignale verfügen. Die DC werden daher nicht aktiviert, und es wird unter normalen Umständen auch keine Antitumorimmunität ausgelöst.

Therapeutische Umsetzung: Diesen Umstand macht sich die Krebsimmuntherapie mit DC zunutze. Das, was im Patienten fehlt, die Gefahrensignale, wird in Kultursystemen außerhalb des Körpers nachgeliefert. Dazu müssen zunächst DC hergestellt werden (Abb. 1). Da man sie nicht als solche aus dem Gewebe isolieren kann, werden Monozyten mittels einer Lymphozytenapherese aus dem peripheren Blut gewonnen. Die Monozyten werden mit Hilfe von Wachstumsfaktoren in DC differenziert. Weiters bedarf es der Tumorantigene. Diese können syn-

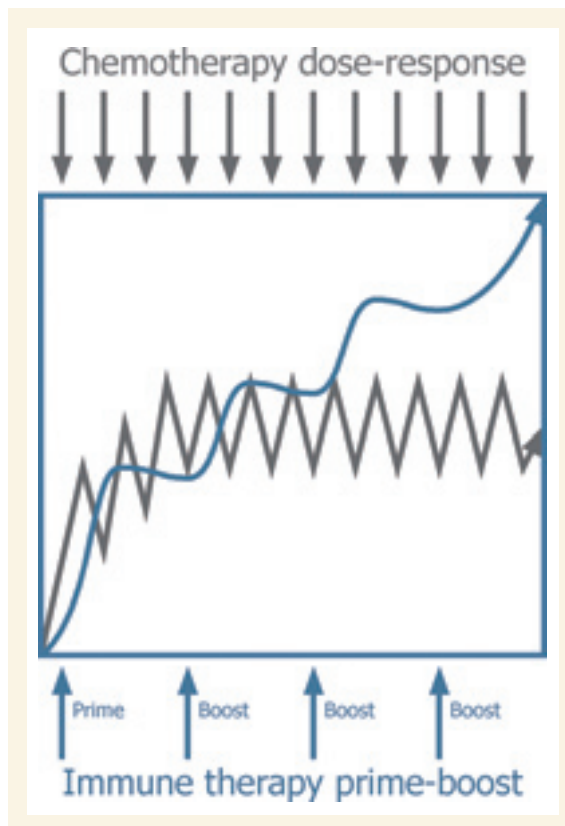


Abb. 2: Dose-Response der Chemotherapie versus Prime-Boost der Immuntherapie.

thetisch hergestellt werden, oder man entnimmt dem Patienten ein Stück Tumorgewebe und extrahiert aus diesem die Tumorantigene. Setzt man die Tumorantigene der DC-Kultur bei, werden sie wie im Körper von den DC aufgenommen, prozessiert und an T-Zellen präsentiert. Zuletzt erhalten die DC das Gefahrensignal: Wir verwenden dafür Lipopolysaccharide, die wir ebenfalls der Zellkultur zusetzen. Die DC werden aktiviert und können nun Immunreaktionen gegen die Tumorantigene auslösen. In dieser Form werden sie dem Patienten als Tumorimpfstoff verabreicht.

DC als Schlüssel zur Krebsimmuntherapie

Hinter diesem scheinbar simplen Vorgang stecken etwa zwei Jahrzehnte an Forschungsarbeiten unzähliger Wissenschaftler auf der ganzen Welt. Die DC werden seit langer Zeit als Schlüssel zur Krebsimmuntherapie gesehen. Die US-amerikanische Biotech-Firma Dendreon hat nun die erste klinische Krebsimmun-

therapie auf DC-Basis für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms entwickelt¹. Das soll aber nicht den Eindruck erwecken, dass die Krebsimmuntherapie eine Idee des Zeitalters von Genomics und Molekularbiologie ist. Tatsächlich wurde erstmals im Jahr 1893 von dem New Yorker Arzt William B. Coley das Immunsystem in den Kampf gegen Krebs eingebunden². Auch dieses damalige Konzept beruhte – selbst wenn es die Ärzte nicht wussten – auf dem Prinzip der Gefahrensignale. Sie inokulierten hitzeinaktivierte Bakterien in Tumore, lösten dadurch eine massive Entzündung aus und konnten so die Tumoren vorübergehend zum Schrumpfen bringen. Für lange Zeit was „Coley's Toxin“ die einzige nichtchirurgische Methode zur Krebsbehandlung. Die zytostatische Chemotherapie entstand erst viel später aus den Giftgas-

einsetzen der beiden Weltkriege; Linearbeschleuniger machten die Bestrahlungsbehandlung erst in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts möglich. Bis heute ist eine Inokulation von BCG in die Harnblase eine Standardtherapie für das Harnblasenkarzinom.

Natürlich beruhen auch andere Behandlungen auf immunologischen Prinzipien. Am offensichtlichsten ist das wohl bei den monoklonalen Antikörpern. Diese wurden erstmals Ende der 1990er Jahre in die Krebsbehandlung eingeführt und sind heute nicht mehr wegzudenken. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zur Krebsbehandlung ist im Prinzip auch eine Immuntherapie. Nicht die vor der Transplantation durchgeführte intensive Chemotherapie kann eine Leukämie endgültig eliminieren – dazu bedarf es der „Graft versus Leukemia“-Reaktion. Das transplantierte Immunsystem attackiert und zerstört die Leukämiezellen. Wenn keine „Graft versus Leukemia“-Reaktion auftritt, wie etwa bei Spenden zwischen eineiigen Zwillingen, kommt es sehr oft zu einem Rezidiv der Krankheit.

Prime-Boost-Prinzip vs. Dose-Response-Prinzip

Insbesondere die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern ist der Chemotherapie wesentlich ähnlicher als der Immuntherapie. Zwar handelt es sich um Biomoleküle, die ihre Funktion im Immunsystem ausüben, es ist aber trotzdem erforderlich, durch wiederholte Verabreichung in kurzen Abständen eine therapeutisch wirksame Konzentration aufrecht zu erhalten. Die Antikörper folgen also wie konventionelle Chemotherapeutika einem Dose-Response-Prinzip. Im Gegensatz dazu folgt die Krebsimmuntherapie mit DC wie andere Impfungen auch einem Prime-Boost-Prinzip (Abb. 2). Mit jeder neuen Verabreichung wird die Immunität weiter gesteigert. Wenn das Immunsystem gegen bestimmte Antigene erst einmal aktiviert ist, führt jeder weitere Kontakt mit dem Antigen selber dazu, dass die Immunität weiter aufrechterhalten wird. Im Fall einer Krebserkrankung würde das bedeuten, dass solange Tumorantigene im Organismus vorhanden sind, das Immunsystem auch gegen diese aktiv bleibt.

Antitumorimmunität – Leben mit Krebs als chronische Erkrankung

Die Auslösung einer physiologischen Immunreaktion wäre natürlich eine Idealvorstellung, die in der Realität schwer zu erreichen sein wird. Eine komplette Eliminierung der Tumorzellen scheint eher unwahrscheinlich. Das ist in der Funktionsweise des Immunsystems aber auch gar nicht erforderlich. Auch bei der Immunität gegen mikrobielle Antigene werden die Mikroben typischerweise nicht völlig eliminiert, sondern durch das Immunsystem auf niedrigem Niveau kontrolliert. Typisches Beispiel ist das Herpes-simplex-Virus. Viele Menschen tragen dieses Virus in sich. Solange das Immunsystem nicht anderwärtig beschäftigt ist, kann es die Entstehung von Fieberblasen verhindern. Wenn eine Infektion – etwa mit einem Influenzavirus – dazukommt, um die sich das Immunsystem kümmern und dadurch die Kontrolle anderer Viren vernachlässigen muss,

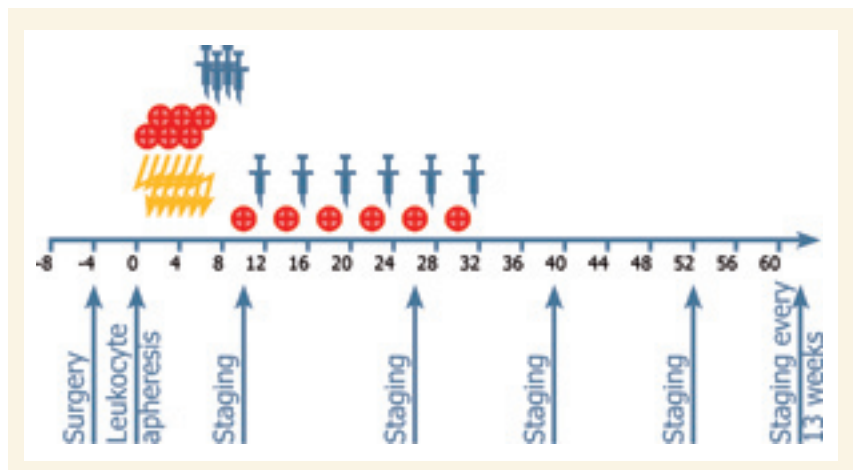


Abb. 3: Behandlungsschema für GBM-Vax. Strahlentherapie (gelbe Blitze), Temozolomid (rote Tabletten), Trivax-Injektionen (blaue Spritzen).

tritt die Fieberblase auf. Auch das Herpesvirus wird daher vom Immunsystem nicht eliminiert, sondern kann lediglich kontrolliert werden. Im Fall der Antitumorimmunität könnte man analog annehmen, dass das Immunsystem den Tumor nicht gänzlich beseitigen kann, aber die Vermehrung der Tumorzellen auf niedrigem Niveau hält. Ein Leben mit Krebs als chronische Erkrankung könnte dadurch möglich werden.

Von diesem Ziel ist die Krebsimmuntherapie aber noch ein gutes Stück entfernt. Trotz der beträchtlichen Zahl an Erfolg versprechenden In-vitro- und In-vivo-Modellen muss der endgültige Beweis für die Wirksamkeit der Krebsimmuntherapie mit DC in klinischen Studien erbracht werden. Ein neuartiges Behandlungskonzept ist nur dann sinnvoll, wenn die Patienten davon einen tatsächlichen Vorteil haben.

Trivax – Technologieplattform für die DC-Krebsimmuntherapie

Wir haben eine eigene Technologieplattform für die DC-Krebsimmuntherapie, Trivax, entwickelt³ und in ersten klinischen Pilotstudien die Sicherheit und Durchführbarkeit dieser Behandlungsmethode getestet⁴. Auf dieser Basis haben wir vor einigen Monaten eine randomisierte Phase-II-Studie zur Behandlung von Patienten mit Glioblastoma multiforme (GBM) initiiert. Das GBM ist der häufigste und aggressivste primäre Gehirntumor. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei wenig über einem Jahr⁵. Die Standardbehandlung besteht zunächst in einer

neurochirurgischen Tumormassenreduktion, auf die eine sechswöchige Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie mit Temozolomid folgt. Danach beginnt eine sechsmonatige Erhaltungstherapie mit Temozolomid. Das Design der GBM-Vax-Studie sieht eine Add-on-Behandlung mit unserem Krebsimpfstoff Trivax vor (Abb. 3).

Wir erwarten erste Ergebnisse der GBM-Vax-Studie und damit Evidenz für die Wirksamkeit unserer Trivax-DC-Krebsimmuntherapie in 2–3 Jahren. Als komplett individualisiertes Verfahren könnte dieses Konzept im Prinzip für jede Krebserkrankung eingesetzt werden. Damit wäre ein neuer Baustein in der Behandlung von Krebserkrankungen geschaffen, der den Patienten neue Chancen eröffnen könnte. Nach dem Erfolg von Dendreon in der Behandlung des Prostatakarzinoms mit einem DC-Tumorimpfstoff und den weltweiten Bemühungen unzähliger Forschungsgruppen wird die Krebsimmuntherapie wohl in den nächsten Jahren zum klinischen Alltag werden. Insbesondere die DC dürften dabei an vorderster Front im Kampf gegen Krebs zum Einsatz kommen. *Dendritic Cells are here to stay!*

¹ Kantoff PW et al., Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2010; 363:411–422

² 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

³ Dohnal AM, Felzmann T et al., Comparative evaluation of techniques for the manufacturing of dendritic cell-based cancer vaccines. J Cell Mol Med 2009; 13:125–135

⁴ Dohnal AM, Felzmann T et al., Phase I study of tumor Ag-loaded IL-12 secreting semi-mature DC for the treatment of pediatric cancer. Cytotherapy 2007; 9:755–770

⁵ Stupp R, Marosi C et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352:987–996