



T. Felzmann, Wien

Impfstoff gegen Glioblastom

Neue Hochtechnologie-behandlungen für Krebs

Monoklonale Antikörper, Targeted Therapies, Krebsimpfungen – nachdem über viele Jahre keine neuen Behandlungskonzepte für Krebs in Sicht waren, versorgt uns die Biotechnologie seit etwa 10 Jahren mit einer nicht abreißenden Kette an Hightech-Medikamenten. Ich möchte – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – einen kurzen Einblick in die wichtigsten Entwicklungen geben und dann im Speziellen auf unsere Studie zur Behandlung des Glioblastoms mit einem individualisierten Krebsimpfstoff auf der Basis dendritischer Zellen eingehen.

Monoklonale Antikörper

Ende der 1990er-Jahre war es endlich so weit: Eine neue Klasse von Arzneimitteln stand vor einem breitflächigen klinischen Einsatz: die monoklonalen Antikörper (MAB). Im Jahr 1975 hatten die Herren Köhler und Milstein die Herstellung der ersten MABs publiziert,¹ wofür sie später einen Nobelpreis erhielten. Kurz darauf wurden die ersten Biotech-Firmen, Genentech und Amgen, gegründet. In deren Entwicklungsprogrammen nahmen die MABs einen prominenten Platz ein. Trotzdem dauerte es noch einmal zwei Jahrzehnte, bis die ersten Vertreter dieser Arzneimittelklasse, Trastuzumab und Rituximab, zum klinischen Einsatz kommen konnten. Danach ging es Schlag auf Schlag. Der letzte Neuzugang in der MAB-Familie ist das Ipilimumab: ein MAB, der eigentlich nicht gegen die Tumorzellen gerichtet ist, sondern an Immunzellen bindet. Das Ipilimumab blockiert einen Rezeptor, der negativ-regulatorische Signale überträgt und Immunreaktionen abschaltet. Es

handelt sich hier also um eine Form der Krebsimmuntherapie.

Targeted Therapies

Etwa zur gleichen Zeit wie die MABs bestand eine andere Klasse von Arzneimitteln ihre klinische Reifepfung: Das

Arzneimittelklasse durch verbesserte Methoden der Kristallisierung von Proteinen und der Aufklärung ihrer dreidimensionalen Strukturen. Damit konnte man Small Molecules synthetisieren, die genau in die katalytischen Zentren der Kinasen, wie etwa der für die CML verantwortlichen BCR-ABL-Tyrosinkinase, passen und so die Bindung von ATP blockieren. Die Signalübertragung wird verhindert und die Zellteilung kommt zum Stillstand. Im Fall der Targeted Therapies dauerte es allerdings noch einmal mehrere Jahre, bis weitere Vertreter dieser Kategorie, etwa das Sunitinib und das Sorafenib, zum klinischen Einsatz zugelassen wurden.



© Univ.-Prof. Dr. Thomas Felzmann

Krebsimmuntherapie, Impfung oder nicht? Die Krebsimmuntherapie beruht auf dem Prime/Boost Prinzip, wie anti-mikrobielle Impfungen auch: mit jeder weiteren Gabe des Arzneimittels wird eine Immunreaktion verstärkt. Konventionelle Chemotherapie, auch die Monoklonalen Antikörper, funktionieren nach dem Dose/Response Prinzip: ein wirksamer Serum Spiegel muss aufgebaut und durch regelmäßige Gabe erhalten werden. Es ist daher gerechtfertigt, von einer Tumorimpfung zu sprechen, allerdings nicht von einer prophylaktischen, sondern einer therapeutischen Impfung.

Imatinib² ist der erste Vertreter der Targeted Therapies. Unter diesen finden sich zum Beispiel die Small Molecule Kinase Inhibitors, zu denen auch das Imatinib gehört. Möglich gemacht wurde diese

Krebsimmuntherapie

Die Krebsimmuntherapien, oft auch als Tumorimpfstoffe bezeichnet, sind seit 120 Jahren ein Hoffungsgebiet in der Behandlung neoplastischer Erkrankungen. Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts inokulierte der amerikanische Arzt William B. Coley Tumorgewebe mit hitzeinaktivierten Bakterien.³ Das Immunsystem der Pa-

Konzepte der Krebsimmuntherapie

| | Name | Antigen/Adjuvans | Firma | Indikation | Phase |
|------------------------|--------------|-------------------------|--------------------|---------------|------------|
| DC | Sipuleucel-T | PSA-GM-CSF | Dendreon | Prostata | Zugelassen |
| | Trivax | Tumorlysat | Trimed | Gehirn | II |
| | DCVax | RNA | NW Biotherapeutics | Gehirn | II |
| | AGS-003 | RNA | Argos | Niere | II |
| | GRNVAC1/2 | hTERT-RNA | Geron | AML | II |
| | CVac | Mannan-Mucin-1 | Prima BioMed | Ovar | II |
| Poxvirus | TroVax | TA 5T4 | Oxford BioMedica | Niere | III |
| | Prostvac-VF | PSA | Bavarian Nordic | Prostata | II |
| Peptide | CDX-110 | EGFRvIII | Celldex/Pfizer | Gehirn | II |
| | Stimuvax | MUC-1 | Merck KGaA | Lunge, Brust | III |
| | Keine Angabe | MAGE-A3 | GlaxoSmithKline | Lunge, Haut | III |
| | IMA950 | 11 von GBM | Immatics | Gehirn | I |
| | DPX-Survivac | Survivin | Immunovaccine | Ovar | I/II |
| Autologer Tumor | TVAX | GM-CSF | TVAX Biomedical | Gehirn, Lunge | III |
| | Oncophage | HSP | Antigenics | Haut, Gehirn | III |
| Allogener Tumor | HyperAcute | Unverändert | NewLink Genetics | Lunge | II |
| | Lucanix | TGF- β -Antisense | NovaRX | Lunge | II |
| | GVAX | GM-CSF-Zelllinie | BioSante | Verschiedene | I/II |
| Gentransfer | Allovectin-7 | HLA-B7 | Vical | Haut | III |
| | TapImmune | TAP | TapImmune | Brust | I/II |
| Ig-Idiotyp | Biovax-ID | GM-CSF | BioVex/Amgen | NHL | III |
| | GTOP-99 | KLH | Genitope | NHL | III |
| MAB | Ipilimumab | Anti-CTLA4 | BMS | Melanom | Zugelassen |

Tab. 1

tienten attackierte diese und im Zuge dessen wurde auch das Tumorgewebe geschädigt und schrumpfte vorübergehend. Schon bald darauf wurden die hitzeinaktivierten Bakterien durch den Bazillus Calmette-Guérin (BCG) ersetzt. Wegen seiner Verwendung als Impfstoff gegen die Tuberkulose war der BCG klinisch leicht verfügbar. Diese Methode hat bis zum heutigen Tag in der Behandlung des Harnblasenkarzinoms ihren fixen Platz.

Doch erst die moderne molekulare Medizin versetzte die Tumorimmunologie in die Lage, auf der Basis eines vertieften und verbreiterten Verständnisses der molekular- und zellbiologischen Grundlagen gezielte Interventionen unter Ausnutzung einer Immunstimulation durchzuführen. Die Methoden sind beinahe so vielfältig und komplex wie das Immunsystem selbst. Hervorzuheben sind dabei die Pionierarbeiten von Ste-

ven Rosenberg und seiner Forschungsgruppe am National Cancer Institute, die sich vor allem mit T-Zellen zur Krebsimmuntherapie beschäftigten. Wesentlich weiter verbreitet als die auf T-Zellen basierenden Methoden sind aber solche, die den Patienten Tumorantigenen mit verschiedenen Adjuvantien verabreichen (Tab. 1). Dabei handelt es sich aber nicht um die aus den konventionellen antimikrobiellen Impfungen bekannten Adjuvantien. Die Tumorantigene werden auf dendritische Zellen (DC) geladen, in das Genom eines Virus eingebaut, als synthetische Peptide verabreicht, es werden autologe oder allogene Tumorzellen oder Zelllinien mit oder ohne genetische Veränderung eingesetzt, Gene für immunstimulierende Moleküle werden injiziert, im Fall der B-Zell-Leukämien kann der Idiotyp des B-Zell-Rezeptors als Tumorantigen herangezogen werden, und zuletzt das be-

reits erwähnte Ipilimumab. Bisher haben es erst zwei dieser Strategien zur klinischen Zulassung gebracht. Die US-amerikanische Biotech-Firma Dendreon erhielt im April 2010 eine Zulassung zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit einem auf DC basierenden Krebsimpfstoff.⁴ Die Zulassung für das Ipilimumab habe ich bereits erwähnt.⁵

Krebsimmuntherapie des Glioblastoms mit dendritischen Zellen

Zunächst in der St. Anna Kinderkrebsforschung und später in der Biotech-Firma Trimed beschäftigen wir uns seit Mitte der 1990er-Jahre mit der Entwicklung einer eigenständigen Technologie für die Krebsimmuntherapie mit DC.^{6,7} Unser Konzept ist ein individuell maßgeschneiderter Tumorimpfstoff: Wir ex-

Arzneimittelentwicklung beim Glioblastom

| Name | Hersteller | Rekrutierende/ gelistete Studien |
|---------------------|--------------|-------------------------------------|
| Bevacizumab | Genentech | 22/37 |
| Carmustin | BMS | 8/35 |
| Erlotinib | Genentech | 10/21 |
| Imatinib | Novartis | 2/14 |
| Lomustin | | 3/11 |
| Dendritische Zellen | Verschiedene | 7/10 |
| Sorafenib | Bayer | 5/9 |
| Gefitinib | AstraZeneca | 1/9 |
| Enzastaurin | Eli Lilly | 4/9 |
| Temsirolimus | Wyeth | 5/8 |
| Everolimus | Novartis | 1/7 |
| Sunitinib | Pfizer | 6/6 |
| Dasatinib | BMS | 3/6 |
| Bortezomib | Genentech | 4/5 |
| Cediranib | AstraZeneca | 3/5 |
| Cilengitid | Merck | 2/7 |
| Lapatinib | GSK | 1/3 |
| CDX-110 | Pfizer | 1/1 |
| XL765 | Sanofi | 1/1 |

Die gelisteten Arzneimittel waren laut www.clinicaltrials.gov bis Ende 2010 in klinischer Entwicklung.

Tab. 2

trahieren die Tumorantigene aus den Tumorzellen der Patienten und verwenden autologe DC. Im Prinzip sollte unsere Krebsimmuntherapie also für jede Krebserkrankung eingesetzt werden können. Den ersten Patienten behandelten wir im Jahr 2000 im St. Anna Kinderspital. Insgesamt führten wir vier Pilotstudien mit zusammen etwa 100 Patienten in verschiedenen Indikationen – pädiatrische Krebserkrankungen, Nierenzellkarzinom, Knochen- und Weichteilsarkom und Prostatakarzinom – durch. Dabei konnten wir die Sicherheit unseres Konzepts für die DC-Krebsimmuntherapie darstellen.

Im Jahr 2006 begannen wir mit den Vorbereitungen für eine randomisierte Phase-II-Studie, in der wir erste Wirksamkeitsdaten erheben wollten. Zunächst bedurfte es aber einer beinahe dreijährigen Vorbereitungsphase, um dieses neue Behandlungskonzept von Ethikkommissionen sowie Europäischer und Österreichischer

Arzneimittelbehörde absegnen zu lassen. Im Jahr 2010 konnten wir endlich mit der Behandlung beginnen. Aufgrund verschiedener biologischer und klinischer Überlegungen hatten wir uns für das Glioblastoma multiforme entschieden. Eine große Zahl an Substanzen ist für die Behandlung des Glioblastoms in klinischer Entwicklung (Tab. 2). Darunter nehmen die DC-Krebsimmuntherapien eine durchaus prominente Rolle ein. Eine vor Kurzem erschienene Publikation⁸ bestätigt die Hoffnungen, die bei Gehirntumoren in die DC-Behandlung gesetzt werden. Eine Forschungsgruppe an der University of California, Los Angeles, behandelte eine Serie von etwas mehr als 20 Patienten mit Glioblastom mit einem DC-Tumorimpfstoff. Die mittlere Überlebenszeit konnte durch diese Behandlung auf über 30 Monate verlängert und damit mehr als verdoppelt werden. Obwohl diese Studie nicht randomisiert war, sind die Ergebnisse doch höchst beeindruckend.

Die an unserer Studie teilnehmenden Behandlungszentren sind die Landesnervenklinik Wagner-Jauregg in Linz, die drei österreichischen medizinischen Universitäten Wien, Innsbruck und Graz, das Rudolfspital, das Kaiser-Franz-Josef-Spital und das Donauespital in Wien und das Landeskrankenhaus Feldkirch. Wir wollen etwa 60 Patienten einschließen; derzeit ist die Hälfte erreicht. Wir gehen davon aus, dass die Rekrutierung im Spätsommer abgeschlossen ist. Erste Ergebnisse erwarten wir 2012. Sollte es gelingen, ähnliche Behandlungserfolge wie das Team an der UCLA zu erzielen, wäre das ein gewaltiger Fortschritt in der Behandlung des Glioblastoms, aber auch in der Krebsbehandlung im Allgemeinen. Was aber auch jetzt schon mit großer Sicherheit gesagt werden kann ist: Die Krebsimmuntherapie ist „here to stay!“

Referenzen:

- ¹ Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256(5517): 495-7
- ² Anafi M et al: Tyrophostin-induced inhibition of p210bcr-abl tyrosine kinase activity induces K562 to differentiate. *Blood* 1993; 82(12): 3524-9
- ³ 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
- ⁴ Kantoff PW et al: Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(5): 411-22
- ⁵ Hodi FS et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-23
- ⁶ Dohnal AM et al: Comparative evaluation of techniques for the manufacturing of dendritic cell-based cancer vaccines. *J Cell Mol Med* 2009; 13(1): 125-35
- ⁷ Dohnal AM et al: Phase I study of tumor Ag-loaded IL-12 secreting semi-mature DC for the treatment of pediatric cancer. *Cytotherapy* 2007; 9(8): 755-70
- ⁸ Prins RM et al: Gene Expression Profile Correlates with T-Cell Infiltration and Relative Survival in Glioblastoma Patients Vaccinated with Dendritic Cell Immunotherapy. *Clinical Cancer Research* 2011; 17(6): 1603-15

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Felzmann
 Trimed Biotech GmbH
 Zimmermannplatz 10, 1090 Wien
 E-Mail: thomas.felzmann@ccri.at
 onk110300