

# Tumorimmuntherapie mit Dendritischen Zellen: ein neues Behandlungs- paradigma für Krebserkrankungen

T. Felzmann

## ■ Einleitung

Die Krebsimmuntherapie ist keine Erfindung der modernen Molekularbiologie oder Tumorimmunologie. Schon Ende des 19. Jahrhunderts versuchte Dr. William B. Coley, ein New Yorker Onkologe, Immunreaktionen gegen Tumore auszulösen, indem er diese mit hitzeinaktivierten Bakterien inokulierte [1]; eine aus heutiger Sicht eher unspezifische Intervention, aber eine, die sich in Form der BCG Behandlung des Blasenkarzinoms in ihren Grundzügen erhalten hat. Lange Zeit war Coley's Toxin die einzige nicht-chirurgische Behandlungsform für Krebserkrankungen. Erst die Entwicklung von chemischen Kampfstoffen im Zweiten Weltkrieg ermöglichte es, während der 1950er-Jahre die ersten Zytostatika in der Krebsbehandlung zu etablieren. Auch Bestrahlungsbehandlungen wurden erst lange nach Coley's Toxin in die klinische Praxis eingeführt. Zum wirklichen Durchbruch der Immuntherapie kam es allerdings erst im Jahr 2009. Wieder war es eine urologische Krebserkrankung, bei deren Behandlung die Immuntherapie zum Erfolg führte. In einer Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms konnte die US-amerikanische Biotech-Firma Dendreon ([www.dendreon.com](http://www.dendreon.com)) erstmals die klinische Wirksamkeit von Dendritischen Zellen (DC) in der Krebsbehandlung nachweisen.

## ■ Biologie der Dendritischen Zellen

DCs gelten seit langem als Hoffungsgebiet in der Krebsimmuntherapie [2]. Erstmals wurden sie Anfang der 1970er-Jahre beschrieben. Ihre zentrale Stellung in der Steuerung von Immunreaktionen wurde aber erst vor etwa 15–20 Jahren erkannt. Seither hat sich das Verständnis der Biologie von Immunreaktionen dramatisch erweitert. Heute wissen wir, dass alle wesentlichen Weichenstellungen im Immunsystem über DCs laufen. DCs sitzen in allen Geweben des Organismus und

führen dort eine ständige Überprüfung ihrer Umgebung durch. Mittels unspezifischer Phagozytose werden Proteine und andere Biomoleküle aufgenommen, in kleine Fragmente zerlegt und gebunden an Major Histocompatibility Complex (MHC-) Moleküle an die Zellmembran der DC transportiert. Alle Zellen des Körper sterben nach einer gewissen Zeitspanne und werden durch neue Zellen ersetzt, das ist ein ganz normaler Alterungsprozess. Die Bruchstücke toter Zellen müssen natürlich weggeräumt werden. Diese Aufgabe wird von den DCs erfüllt. Somit handelt es sich bei den von einer DC präsentierten Antigenen natürlich überwiegend um körpereigenes Material, also um Autoantigene. Daraus leitet sich auch die erste wichtige Funktion der DCs ab: Autoantigene werden in einer Form an die Effektorzellen des Immunsystems, vor allem T-Lymphozyten, präsentiert, die eine Auslösung von Immunreaktionen gegen Autoantigene verhindert; die DCs agieren also in diesem Stadium immunsuppressiv.

Die DC selber hat keine spezifischen Rezeptoren, die es ihr erlauben würde zwischen Eigen- und Fremdan antigenen zu unterscheiden. Allerdings verfügt die DC über Rezeptoren, die so genannte Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP) erkennen können [3]. Bei PAMPs handelt es sich um Moleküle, die bei höheren Organismen nicht vorkommen. Typisches Beispiel dafür sind Zellmembranbestandteile von Bakterien, Lipopolysaccharide (LPS) oder Endotoxine. Sobald die DC über ihre PAMP-Rezeptoren LPS erkennt, signalisiert das die Anwesenheit von Bakterien. Das hat zur Folge, dass die Art der Antigenpräsentation auf Immunstimulation umgeschaltet wird. Unter den Antigenen, welche die DC aufnimmt während sie ein LPS-Signal empfängt, befinden sich auch bakterielle Antigene. Immunstimulatorische Rezeptoren, wie z. B. die B7-Moleküle, werden hoch reguliert, aktivierende Zytokine, wie z. B. Interleukin 12, werden freigesetzt. Die T-Lymphozyten, an welche derart ak-

tivierte DCs-Antigene präsentieren, werden ebenfalls aktiviert und so wird eine Immunreaktion eingeleitet. Neben der Immunsuppression gegen Autoantigene ist also die zweite wichtige Funktion der DCs die Immunaktivierung gegen Fremdantigene.

## ■ Krebsimmuntherapie mit Dendritischen Zellen

Auf der immunstimulatorischen Funktion der DCs beruht ihr Potenzial zur Auslösung von Tumorimmunität. Ein zentrales Problem ist dabei allerdings, dass ein Tumor keine PAMPs aufweist, da er ja aus körpereigenem Gewebe besteht. DCs erkennen Tumorzellen daher auch nicht als Bedrohung; die immunstimulatorischen Moleküle werden nicht hoch reguliert. Tatsächlich ist es so, dass DCs im Tumorgewebe, wo sie sich wie auch in jedem anderen Gewebe aufhalten, immunsuppressiv wirken. An diesem Punkt setzen die Konzepte der DC-Krebsimpfstoffe an. Die DCs werden außerhalb des Körpers in Zellkulturen mit Tumorantigenen beladen, welche sie prozessieren und auf MHC-Molekülen präsentieren. Zusätzlich wird der DC-Kultur aber auch ein PAMP zugesetzt. Im Fall unserer Trivax-Technologie verwenden wir LPS [4]. Damit täuschen wir der DC vor, dass die Antigene, die eigentlich von einem Tumor kommen, Fremdantigene sind und daher eine Immunaktivierung die angemessene Antwort ist. Die aktivierten und mit Tumorantigenen beladenen DCs werden als Tumorimpfstoff den Patienten verabreicht. Im Organismus präsentieren die DCs die Tumorantigene an Killerzellen, welche dadurch gegen diese Antigene aktiviert werden und Tumorzellen erkennen und zerstören können.

Verschiedene Quelle für Tumorantigene kommen in Frage: synthetische Peptide, rekombinante Proteine, DNA oder RNA welche für Tumorantigene kodiert. Wir haben uns für ein komplett individualisiertes Design für den Trivax-Tumorimpfstoff entschieden. Wir entnehmen

dem Patienten Tumorgewebe und extrahieren aus diesem die individuellen Tumorantigene. Damit ist gewährleistet, dass immer mit dem exakten Tumorantigenprofil immunisiert werden kann. Zudem wird bei dieser Vorgangsweise nicht nur gegen ein spezifisches Antigen immunisiert, sondern gegen eine ganze Palette von Antigenen. Genauso wie bei der zytostatischen Chemotherapie entsteht durch die Immuntherapie ein Selektionsdruck auf die Tumorzellen. Bei Immunisierung gegen ein einzelnes Antigen kommt es relativ leicht zu Escape-Mutationen; bei Immunisierung gegen eine autologe Antigenpalette ist diese Gefahr gering.

Neben den Tumorantigenen sind für die Herstellung eines DC-Tumorimpfstoffs auch Monozyten des peripheren Bluts erforderlich. Diese sind die Vorläufer der DCs und können in Kultur durch geeignete Wachstumsfaktoren in DCs differenziert werden. Um eine ausreichende Zahl an Monozyten zu gewinnen, wird eine Leukozyten Apherese durchgeführt. Dabei können 1–2 Milliarden Monozyten gewonnen werden. Entsprechend der Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP-) Legislation handelt es sich bei der DC-Krebsimmuntherapie um ein Arzneimittel. Damit gelten die Bestimmungen von Arzneimittelgesetz und Arzneimittelbetriebsordnung; die gesamte Herstellung hat unter Good Manufacturing Practice (GMP-) Bedingungen zu erfolgen. Jede GMP-Herstellungseinrichtung muss von der Arzneimittelbehörde genehmigt werden. Es gelten wie bei konventionellen Arzneimitteln die GCP-ICH-Guidelines für die klinische Entwicklung und die arzneimittelrechtliche Zulassung.

Auch bei der klinischen Entwicklung des Trivax-Tumorimpfstoffs fiel die Wahl auf einen urologischen Tumor: das metastasierte Nierenzellkarzinom (mRCC). Bisher haben wir etwa 100 Patienten in 4 Pilotstudien mit Trivax behandelt [5]. Dabei konnten die Sicherheit und die Durchführbarkeit der Trivax-Behandlung zweifelsfrei belegt werden. Bei den bisher behandelten Patienten trat in keinem einzigen Fall eine schwere Nebenwirkung auf. Lediglich von einer lokale Schwellung und Rötung sowie Juckreiz an der Injektionsstelle wurde von den Patienten berichtet. In einem Fall kam es zu einem generalisierten Exanthem, das sich aber ohne Behandlung zurückbildete; die Trivax-Behandlung konnte ohne weitere Probleme fortgesetzt werden.

Phase-I-Studien sind nicht ausgelegt, einen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Trotzdem konnten wir im Rahmen dieser Studien Krankheitsverläufe beobachten, die in überraschend positiver Weise von konventionell behandelten Patientengruppen abwichen. Trotzdem sind aber diese Beobachtungen keinesfalls beweisend für eine Wirksamkeit von Trivax. Parallel zur Klinik führten wir auch In-vitro-Untersuchungen der tumorantigenspezifischen Immunreaktionen durch. Dabei konnten wir einen deutlichen Anstieg sowohl der Reaktivität von CD4 Helfer T-Lymphozyten als auch von CD8 zytotoxischen T-Lymphozyten nach im direkten Vergleich zu vor der Trivax-Behandlung beobachten.

Derzeit führen wir eine randomisierte Phase-II-Studie durch, in der Patienten mit primärem mRCC eingeschlossen werden. Die Patienten werden tumornephrektomiert, wobei das Tumorgewebe als Antigenquelle dient. Weiters erhalten die Patienten Sunitinib als Standard First-line-Therapie. Danach erfolgt die Randomisierung in eine Gruppe, welche als Add-on-Therapie unseren Tumorimpfstoff Trivax erhält, bzw. eine Kontrollgruppe, in der die Patienten nur die Basisbehandlung erhalten. Studienziel ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ergebnisse dieser Studie sollten Ende 2010 vorliegen.

## ■ Schlussfolgerungen

Erste klinische Erfolge mit DC-Krebsimpfstoffen geben Anlass zu Optimismus: die Antitumorimmuntherapie ist „Here to Stay!“ Auf Basis eines vertieften Verständnisses der Biologie der Immunregulation durch DCs verspricht die Trivax-DC-Tumorimpfstoff-Technologieplattform einen weiteren wichtigen Schritt in Richtung individualisierte und rationale Behandlung von Krebserkrankungen. Mittelfristig ist davon auszugehen, dass die konventionellen Behandlungsformen von Krebserkrankungen, Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung durch das Konzept der Krebsimmuntherapie ergänzt wird.

## ■ Zusammenfassung

Forschungsarbeiten der letzten 20 Jahre haben die Bedeutung der Dendritischen

Zelle (DC) in der Orchestrierung von Immunreaktion gezeigt. Gleichzeitig gelang es, Methoden zur Manipulation von DCs zu entwickeln. Erst kürzlich führten diese zu einem ersten Durchbruch in der klinischen Anwendung der DC-Krebsimmuntherapie: Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom lebten signifikant länger, wenn sie mit DCs behandelt wurden, als Patienten einer randomisierten Kontrollgruppe. Eine Vielzahl von Konzepten zur DC-Krebsimmuntherapie wurde entwickelt, aber nur wenige schafften es in eine fortgeschrittene klinische Prüfung. Wir führen zur Zeit eine randomisierte Phase-II-Studie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) mit unserem DC-Tumorimpfstoff Trivax durch. Präklinische Arbeiten zeigten, dass die Trivax-Technologieplattform gegenüber vergleichbaren Konzepten Vorteile hat. Die frühe klinische Entwicklung – insgesamt bisher an die Hundert mit Trivax behandelte Patienten – demonstrierte die Sicherheit und Durchführbarkeit der Trivax-DC-Behandlung. Außerdem konnten wir die Auslösung tumorantigenspezifischer Immunreaktionen nachweisen und in einigen der behandelten Patienten ermutigende Krankheitsverläufe beobachten. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie werden Ende 2010 vorliegen. Ohne Zweifel bedeutet die DC-Krebsimmuntherapie ein neues Paradigma in der Tumorthherapie, die konventionelle Behandlungsstrategien ergänzen wird. In wenigen Jahren werden Krebsimpfungen fixer Bestandteil im Arsenal der Onkologen sein.

## Literatur:

1. 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.
2. Steinmann RM, Banchemareau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419–26.
3. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002; 296: 298–300.
4. Dohnal AM, Graffi S, Witt V. Comparative evaluation of techniques for the manufacturing of dendritic cell-based cancer vaccines. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 125–35.
5. Dohnal AM, Witt V, Hugel H. Phase I study of tumor Ag-loaded IL-12 secreting semi-mature DC for the treatment of pediatric cancer. *Cytotherapy* 2007; 9: 75–70.

## Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Thomas Felzmann  
Trimed Biotech GmbH & St. Anna  
Kinderkrebsforschung  
A-1090 Wien  
Kinderspitalgasse 6  
E-Mail: thomas.felzmann@ccri.at