

# Individuelle Immuntherapie gegen Krebs

Das IOZK in Köln hat einen weltweit einzigartigen Impfstoff entwickelt.

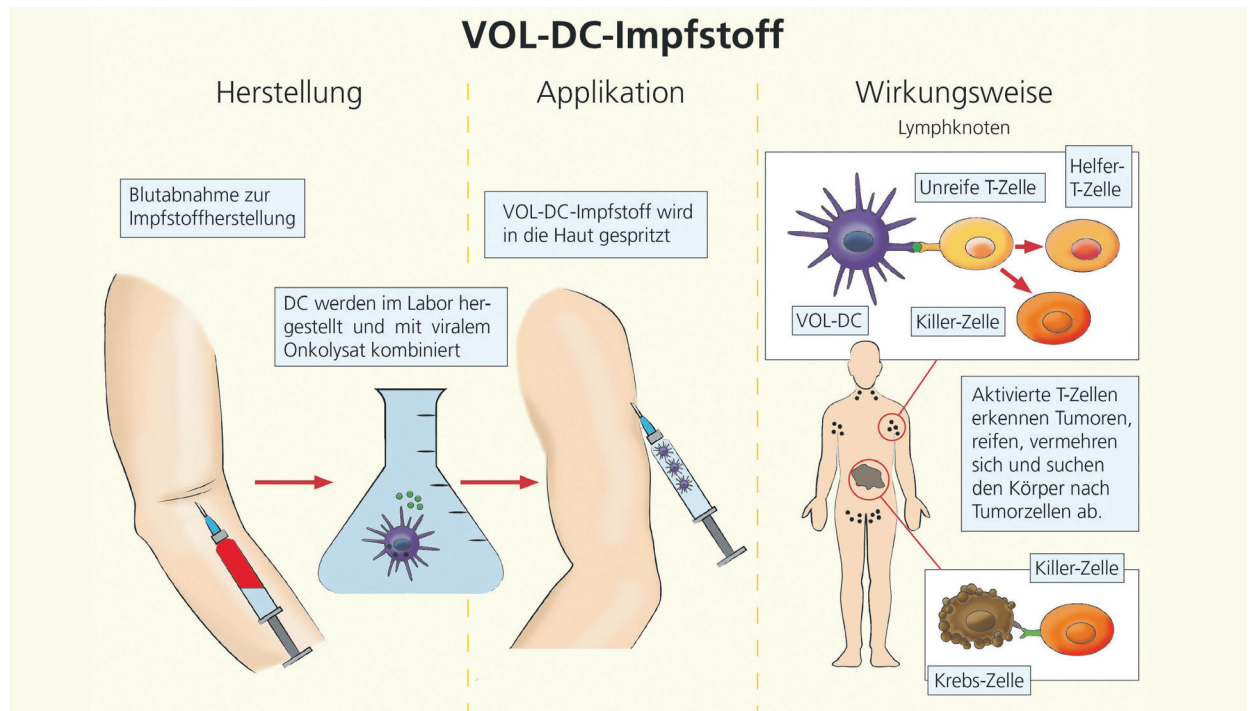
Im April 2015 erhielt das Immunologisch-Onkologische Zentrum Köln (IOZK) die Genehmigung zur Herstellung eines Patienten-eigenen (autologen) Tumorimpfstoffs gemäß der Arzneimittel-Richtlinie für neuartige Therapien. Der Impfstoff ist nicht auf einen bestimmten Typ von Krebs beschränkt. Daher ist das Konzept universal anwendbar, das Produkt wird jedoch maßgeschneidert hergestellt.

Seit über zehn Jahren beschäftigt sich das Forscher-Team des IOZK damit, die körpereigenen Abwehrkräfte des Immunsystems gegen Krebs zu mobilisieren. Es nutzt dabei in unterschiedlichen Facetten immer wieder denselben Trick: Entnommene Tumorzellen des Patienten werden in Zellkultur mit einem onkolytischen (Tumor zerstörenden) Virus infiziert und in Lösung gebracht (lysiert). Dieses Onkolysat enthält wertvolle Informationen über den Tumor und über das Virus für das Immunsystem des Patienten. Zur Herstellung des Impfstoffs wird das Onkolysat nun mit Spezialzellen desselben Patienten (Dendritische Zellen, DC) kombiniert. Diese übersetzen die Informationen in eine für Abwehrzellen verständliche Sprache. Die mit Onkolysat gefütterten DC verarbeiten das Tumormaterial so, dass bestimmte Bestandteile davon, sogenannte Tumorantigene, für andere Immunzellen (T-Zellen) erkennbar und lesbar werden.

## DAS IMMUNSYSTEM LERNT, DIE TUMORZELLEN ZU VERNICHTEN

Dafür bedarf es eines Lernprozesses für die T-Zellen, der sich über mehrere Wochen und mehrfaches Impfen erstreckt. Die T-Zellen haben in ihrer „Grundschule“ im Thymusorgan bereits „lesen“ gelernt: Sie erkennen körpereigene Zellen als „selbst“ und greifen sie nicht an. Und sie wissen auch mit körperfremdem Material, z.B. mit Virus-infizierten Zellen, umzugehen und diese zu zerstören. Sobald sie aus dem Thymus entlassen werden, übernehmen sie im gesamten Organismus eine Schutzfunktion.

Im Falle einer Tumorerkrankung stellt sich allerdings das Problem, dass es sich nicht um körperfremdes, sondern um entartetes körpereigenes Material handelt. Durch die Impfung übernimmt die DC Vak-



Schema zur Herstellung, Applikation und Wirkungsweise des Tumorimpfstoffs VOL-DC

zine eine wichtige Funktion, die vergleichbar ist mit einer Lehrerin, die ihrer T-Zell-Klasse beibringt, Tumorzellen von gesunden Zellen zu unterscheiden und sie für einen Angriff ins Visier zu nehmen. Die T-Zellen lernen, die Tumorantigene als fremd zu erkennen und sie als gefährlich einzustufen. Die Erkennung der Gefahr erfolgt durch die Wahrnehmung der Infektion der Tumorzelle mit Virus. Die T-Zell-Schüler können nun „in Gruppenarbeit“ eine zelluläre Abwehr gegen den Krebs des Patienten organisieren. Dabei setzt eine Gruppe, die Helferzellen (CD4 T Zellen), Botenstoffe frei. Diese sogenannten Zytokine ermuntern eine andere Gruppe, die Killerzellen (CD8 T Zellen), die Tumorzellen zu attackieren und zu zerstören. Das Immunsystem des geimpften Patienten hat also gelernt, Tumorzellen als Gefahr zu erkennen und diese gezielt anzugreifen.

## EIN ONKOLYTISCHES VIRUS ALS HELFER DER IMMUNTHERAPIE

Konkret geht das am IOZK so: DC werden aus einer Blutprobe des Patienten in Zellkultur gezüchtet. Krebszellen des Patienten, die in der Regel vom operierten Primärtumor oder von Metastasen stammen und in Zellkultur vermehrt wurden, werden mit einem onkolytischen Virus (Newcastle Disease Virus, NDV) infiziert. Mit dem daraus entstandenen Produkt, dem viralen Onko-

lysat VOL, belädt man die DC, um so den Impfstoff VOL-DC zu erhalten. Durch mehrfaches Impfen wird das Immunsystem des Patienten mit seinen spezifischen T-Lymphozyten durch diesen Impfstoff zielgenau auf die Tumorantigene des eigenen Tumors gerichtet und scharf gestellt (aktiviert). Die beim Menschen gut verträglichen onkolytischen NDV Viren vermehren sich ausschließlich in Tumorzellen, zerstören diese und aktivieren das Immunsystem. Da gesunde Zellen auf das Virus mit einer im Vergleich zu Tumorzellen stärkeren Interferon-vermittelten Abwehr reagieren, werden sie nicht geschädigt. Es besteht also eine hohe Sicherheit bei der Anwendung des Virus.

Im Vergleich zu Chemotherapie oder Strahlentherapie sind die Nebenwirkungen bei dieser Immuntherapie nicht von Bedeutung. Durch mehrfache Impfung wird das Immunsystem des Patienten gegen weiteres Tumorwachstum trainiert. Das Ergebnis des Lernprozesses wird von immunologischen T Gedächtniszellen gespeichert. Diese können immer wieder reaktiviert werden und sind langfristig bei der Abwehr und Kontrolle von Metastasen involviert. Nachhaltige Effekte, die das Langzeit-Überleben der Patienten positiv beeinflussen, sind die Folge. Die Zahl VOL-spezifischer T Gedächtniszellen wird in einem individuellen Test (ELISPOT) bestimmt und dient als wichtiger Verlaufsparemeter.

## PERSONALISIERTE MEDIZIN ALS GRUNDLAGE

Schranken überwinden, das ist eine der Herausforderungen im individuellen Kampf gegen Krebs. Die Immuntherapie steht beispielhaft für diesen Weg neuer personalisierter Behandlungsansätze und für einen Paradigmenwechsel in der Onkologie. In den letzten Jahrzehnten hat die Forschung zur Wechselwirkung zwischen Krebs und dem Immunsystem enorme Fortschritte erzielt. Für neue Erkenntnisse der Tumorummunologie wurden Nobelpreise vergeben, und erfreulicherweise gibt es immer mehr Zulassungen von Immunsystem-basierten Arzneimitteln.

Mit der Kombination von Dendritischen Zellen, Tumorantigenen und Viren hat sich das IOZK ein unverwechselbares Profil geschaffen. Die Herstellung des IOZK-Impfstoffs erfolgt in einem behördlich zugelassenen pharmazeutischen Speziallabor für biologische Arzneimittel der obersten Qualitätsklasse. Das IOZK arbeitet auf der Basis klinischer Studien, die Patienten-bezogen optimiert werden. Nach über 10-jähriger praktischer Erfahrung kann man sagen, dass mit dem skizzierten Behandlungsverfahren der Krankheitsverlauf in der Regel günstig beeinflusst und die Lebensdauer und Lebensqualität des Krebspatienten erhöht werden.