

Neuer Anti-Tumor-Impfstoff zur Sekundärprophylaxe

Warum brauchen wir zur Krebsbehandlung einen Impfstoff?

Malignes Tumorwachstum hat die Eigenschaft zu metastasieren. Die bis heute zur Verfügung stehenden Chemotherapien können die Metastasen-induzierenden Tumorzellen nicht nachhaltig inhibieren. So kommt es nach dem Absetzen der Chemotherapie in der Regel zu einem erneuten Metastasenwachstum. Ein spezifisch informiertes Immunsystem kann mit Hilfe des immunologischen Gedächtnisses, den Tumor-spezifischen zytotoxischen Memory-Zellen, eine nachhaltige Sekundärprophylaxe gegen Metastasen ausüben. Durch mehrfaches Impfen mit einem neuen, autologen Tumor-Impfstoff kann ein spezifisch informiertes Immunsystem im Krebspatienten entwickelt werden. Neue Antikörpertherapien wie die Checkpoint-Inhibitoren PD-1 und PD-1L können mit der Tumor-spezifischen Impfung kombiniert werden, um Synergie-Effekte zu erzeugen.

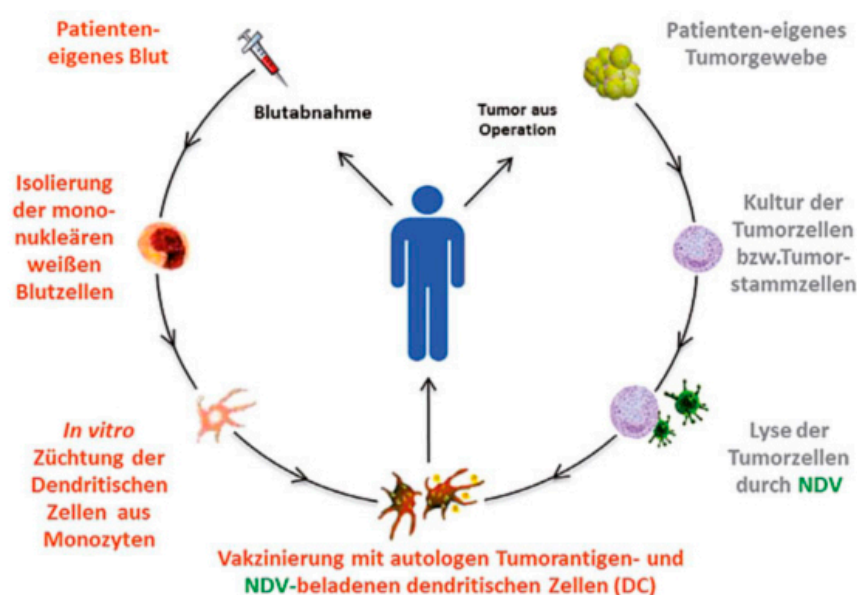
Problem: Tumorstammzellen

Schon in einem sehr frühen Tumorwachstumsstadium können Tumorzellen den Primärtumor verlassen und sich über das Lymph- oder Blutgefäßsystem im gesamten Organismus verteilen. Aus dem peripheren Blut können bei Tumorpatienten zirkulierende Tumorzellen isoliert werden. Einige wenige dieser zirkulierenden Tumorzellen haben die Eigenschaft, entfernt vom Primärtumor Metastasen zu initiieren. Es handelt sich hierbei unter anderen um so genannte Metastasen induzierende Tumorzellen – auch Tumorstammzellen genannt. Diese Tumorzellen können entweder gleich nach der Einnistung in einem vom Primärtumor entfernten Gewebe auswachsen oder nach einer längeren Ruhephase wieder aktiv werden.

Eine prophylaktische Chemotherapie zur Verhinderung einer Metastasierung ist oft nicht sehr erfolgreich. Eine Chemotherapie wirkt in der Regel nur gegen sich aktiv teilende Tumorzellen. Tumorstammzellen teilen sich initial in wiederum eine Tumorstammzelle und in sich vielfach weiter vermehrende Tumorzellen. [Letztere können von einer wirksamen Chemotherapie vernichtet werden, die Tumorstammzelle aber nicht.](#)

Die chirurgische Entfernung (RO-Resektion) des Tumors ist in der Regel die beste Therapieoption. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich eventuell schon Tumorstammzellen abgesiedelt haben.

Daher sollte das operativ entfernte Tumormaterial zur Impfstoffherstellung genutzt werden. Mit dem autologen Tumorzellmaterial kann das Immunsystem gegen ein erneutes Tumorwachstum trainiert werden.



Lösung: Immuntherapie mit VOL-DC

Teil 1: Patienten-eigene Tumorzellen

Warum ist das autologe Tumormaterial die beste Option für eine Tumorantigen-Herstellung? Heute ist bekannt, dass ein solider Tumor immer individuell ist, ungeachtet der Tumorentität (ein Kolonkarzinom ist nicht vergleichbar mit einem anderen Kolonkarzinom). Der Tumor ist in sich selbst sehr heterogen. [So wurden in einem soliden Tumor bis zu 50 unterschiedliche Mutationen in Tumorstammzellen gefunden.](#) Aus diesem Grund dürfte es schwierig sein, ein universell wirkendes Tumorantigen zu finden. Selbst wenn definierte Zielstrukturen, die in einer Vielzahl von Tumoren vorkommen, inhibiert werden, kann sich nach kurzer Zeit eine Therapie-Resistenz entwickeln, wenn im Tumor neue Mutationen entstehen.

[Mit einem autologen Gesamtumor-Antigen, das vom Patienten-eigenen Tumor hergestellt wird, besteht die größte Aussicht, im Patienten eine passende nachhaltige Immunantwort aufzubauen.](#) Hierfür muss das operativ entfernte Tumorzellmaterial für eine spätere Therapie genutzt werden. Mit dem Tumormaterial soll das Immunsystem gegen ein weiteres Tumorwachstum trainiert werden. Die Tumor-inhibierende Immunantwort kann aber nur gegen die Tumorzellen erfolgreich trainiert werden, die dem Immunsystem im Impfstoff präsentiert werden. Daher ist es wichtig, so viel Tumormaterial wie möglich für die Antigenherstellung zur Verfügung zu stellen.

Das zugesandte Tumormaterial wird so bearbeitet, dass lediglich immunogene Eiweißbestandteile (Tumorlysat) übrig bleiben, die zur Information des Immunsystems dienen. Testungen während der Antigenherstellung garantieren, dass keine vermehrungsfähigen Tumorzellen in den Impfstoff gelangen. Die Immuntherapie sollte immer von den individuellen immunologischen Voraussetzungen im Patienten abhängig gemacht werden. Der Tumor kann Botenstoffe aussenden, die das Immunsystem in seiner Funktion behindern. Findet die immunologische Untersuchung vor und nach einer Tumorentfernung statt, dann kann man die immunologische Inhibition des Tumors beurteilen.

Es ist einfach zu sagen „wir müssen das Immunsystem gegen das Tumorwachstum trainieren“, aber nicht so einfach, es erfolgreich umzusetzen. Ein Tumor besteht aus körpereigenen Zellen und körpereigene Zellen dürfen grundsätzlich nicht vom körpereigenen Immunsystem angegriffen werden!

Teil 2: Infektion mit einem Virus

Somit ist die immunologische Tumortoleranz physiologisch. [Das Immunsystem reagiert immer nur auf fremd und gefährlich, nicht aber auf harmlos oder eigen.](#) Daher wenden wir einen Trick an: wir infizieren die Tumorzellen mit einem Virus. Es handelt sich hier um ein onkolytisches Virus, das Newcastle Disease Virus (NDV). Dieses Virus ist für den Menschen apathogen. Es kann sich im Menschen lediglich in Tumorzellen vermehren. Gesunde Zellen können sich im Gegensatz zu Tumorzellen erfolgreich gegen eine Virusvermehrung wehren. Sie bilden den Abwehrstoff Interferon. Tumorzellen können das nicht so gut. Somit können selektiv die Tumorzellen mit diesem Virus infiziert werden. Die vom Virus infizierten Zellen werden in der Folge vom Immunsystem als gefährlich eingestuft. Somit sind die Voraussetzungen geschaffen für eine zytotoxische Immunreaktion, in diesem Fall gegen körpereigene Tumorzellen.

Teil 3: Kombination mit Dendritischen Zellen

Damit das Immunsystem ein nachhaltiges immunologisches Gedächtnis gegenüber Tumorantigenen etablieren kann, bedarf es einer speziellen Informationsübertragung. Uns ist heute bekannt wie das zelluläre Immunsystem, basierend auf T Lymphozyten, diese Information erhält. Hierfür werden spezielle Zellen, die dendritischen Zellen, benötigt. [Wir wissen heute welche Voraussetzungen erforderlich sind, damit die dendritischen Zellen die Information richtig weitergeben können.](#) Zunächst werden aus dem peripheren Blut Monozyten isoliert. Diese Zellen werden im Labor mit einem Zytokin- und Wachstumsfaktoren-Cocktail zu dendritischen Zellen herangereift. Während des Wachstums dieser dendritischen Zellen gibt es ein kleines Zeitfenster, in dem die dendritischen Zellen Informationen über Antigene aufnehmen können. Dieses Zeitfenster nutzen wir, um die dendritischen Zellen mit einem Lysat aus Virus infizierten Tumorzellen (virales Onko-Lysat, VOL) zu beladen. Die so informierten dendritischen Zellen (VOL-DC) werden als Impfstoff in die Haut des Patienten appliziert. Von dort gelangen sie über das Lymphgefäßsystem in die lymphatischen Organe (z.B. Lymphknoten), in denen dann die Anti-Tumor Immunantwort initiiert wird. Dort präsentieren die dendritischen Zellen die Viren infizierten Tumorbestandteile den T-Zellen, die sich daraufhin vermehren und den gesamten Organismus nach den erlernten Zielstrukturen (Tumorantigenen) absuchen. Ein kleiner Anteil dieser informierten T-Zellen wandert als Tumor-spezifische zytotoxische T-Gedächtniszellen ins Knochenmark, um im Falle eines späteren erneut beginnenden Metastasenwachstums sofort Wachstums-inhibierend aktiv zu werden.

Früher war es noch nicht bekannt, welche Voraussetzungen für dendritische Zellen erfüllt sein müssen, damit es zu einer erfolgreichen Antitumorreaktion durch T Lymphozyten kommt. Daher konnte eine DC-Therapie auch eine unerwünschte Tumortoleranz erzeugen. Heute wissen wir, welche Voraussetzungen vorhanden sein müssen, damit eine spezifische zytotoxische Immunreaktion initiiert wird.

Die dendritischen Zellen müssen die körpereigenen Tumorantigene immer zusammen mit Gefahrensignalen präsentieren! Das hier vorgestellte Impf-Verfahren nutzt dafür das onkolytische Newcastle Disease Virus. Diese Gefahrensignal-kombinierte Tumorantigen-Präsentation zwingt das Immunsystem in die richtige zytotoxische Reaktion.

Immun-Monitoring

Wie können wir feststellen, ob eine Antitumorvakzination erfolgreich ist, besonders wenn wir sie zur Sekundärprävention nutzen möchten. Vor Beginn einer Anti-Tumorvakzination isolieren wir aus dem Blut die T-Zellen und frieren diese ein. Nach den erforderlichen Vakzinationszyklen, in der Regel sind es zwei Therapiezyklen, isolieren wir die T-Zellen erneut. Nun testen wir die T-Zellen vor der Therapie und die T-Zellen nach der Therapie im Labor und testen deren Reaktion gegen VOL-DC in einem ELISPOT Test. Erkennen die T-Zellen die Tumorantigene als gefährlich, dann produzieren sie einen Botenstoff mit dem Namen Interferon-gamma. Diesen Botenstoff können wir pro T-Zelle mit einer Antikörperreaktion sichtbar machen. [Sehen wir eine Verbesserung der Reaktion der T-Zellen nach der Vakzination, dann hat das Immunsystem gelernt, gegen die Tumorzellen vorzugehen. Der Vakzinationszyklus war somit erfolgreich.](#)

Diese Immunreaktion kann auch als Verlaufs-Parameter genutzt werden. Zu diesem Zweck wird in der nachfolgenden Zeit diese Immunreaktion in längeren Abständen kontrolliert. Sollte die Immunantwort abnehmen, dann wird eine erneute Vakzination durchgeführt.

Kombination von Impfstoff mit Antikörpern

Bisher galt als Paradigma, dass eine Immuntherapie nur einen Effekt bei intaktem Immunsystem, also im frühen Stadium nach einer erfolgreichen Tumorresektion, haben kann. Heute stehen neue Therapieoptionen zur Verfügung, mit denen eine Immuntherapie selbst im fortgeschrittenen Tumorstadium noch nachhaltige therapeutische Effekte erzielen kann.

Neue Antikörper könnten die Effekte der Anti-Tumor-Vakzinationstherapie so verstärken, dass sie auch noch im metastasierten Tumorstadium wirksam sind. Es handelt sich hier um die Checkpoint-Inhibitor-Antikörper PD-1 oder PD-1L. Tumorspezifische zytotoxische T-Zellen wandern ins Tumorgewebe, um dort einen zytotoxischen Effekt auszulösen. Der Tumor wehrt sich gegen diese gefährlichen Eindringlinge, indem er ein Signal aussendet, das auf den PD-1 Rezeptor der Immunzellen passt. Dieses von Tumorzellen sezernierte Signal, genannt PD-1-Ligand löst bei den eindringenden zytotoxischen T-Zellen den programmierten Selbstmord aus. Somit sind die Immunzellen nicht mehr in der Lage, ihrer Aufgabe gerecht zu werden. PD-1 oder auch PD-1L Antikörper blockieren diese Selbsttötungssignalstelle. [Dadurch kann die tumorzerstörende Immunantwort ungehindert erfolgreich ablaufen.](#)

Diese neuen Antikörper zeigen nur eine Wirksamkeit, wenn das Immunsystem vorher die Tumorzellen erkannt und als „gefährlich“ eingestuft hat. Da in der Regel diese Tumor-spezifischen zytotoxischen T-Zellen fehlen, hat bisher nur ein Teil von Tumorpatienten von der neuen Checkpoint-Inhibitor-Antikörper-Therapie profitiert. Die hier vorgestellte Vakzinationstherapie erhöht die Voraussetzung für eine erfolgreiche Wirkung der Checkpoint-Inhibitor-Antikörper. Umgekehrt verbessert die Antikörpertherapie die Wirksamkeit der Anti-Tumor-Vakzination im fortgeschrittenen metastasierten Tumorstadium.

[Die heute zur Verfügung stehenden immunologischen Therapieoptionen ermöglichen es erstmals, das Langzeitüberleben von Patienten mit soliden Tumorerkrankungen zu verbessern.](#)

Voraussetzung hierfür ist ein vorausschauendes Planen und somit Offenhalten verschiedener in Zukunft zur Verfügung stehender Therapieoptionen. Zum Beispiel sollte ein Teil des operativ entfernten Tumorgewebes für therapeutische Zwecke in geeigneter Weise asserviert werden.

Artikel aus Aktuelle Gesundheits-Nachrichten – Heft 20/2016 – www.eanu.de

Korrespondierende Autoren:

Dr. Wilfried Stücker, CEO und Tumor-Immunologe am Immunologisch-Onkologischen Zentrum Köln (IOZK). Seit 1995 ist er an der Entwicklung neuartiger Immuntherapien für Krebspatienten beteiligt und hat das IOZK mit gegründet.

Prof. Dr. Volker Schirmmacher, war von 1976 bis 2008 Leiter der Abteilung „Zelluläre Immunologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. 1988 erhielt er den Deutschen Krebspreis. Seit 2008 ist er Wissenschaftlicher Leiter der Tumorimmunologie am IOZK.

Prof. Dr. Stefaan van Gool, er forscht und arbeitet seit 20 Jahren an der Universität Leuven in Belgien, als Facharzt für Pädiatrische Neuro-Onkologie und histiozytäre Erkrankungen. Seit September 2015 leitet er am IOZK die Abteilung für Translationale Onkologie.

Weitere Informationen: www.iozk.de