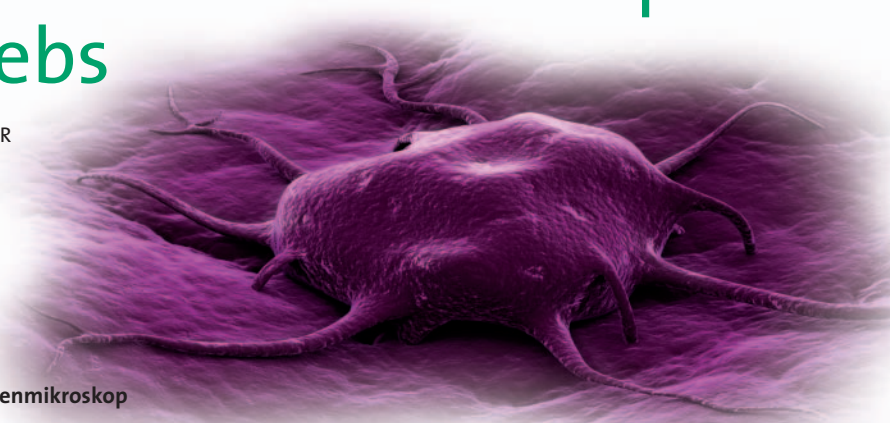


Spezifische Immuntherapie bei Krebs

WILFRIED STÜCKER



Krebszelle im Rasterelektronenmikroskop

Die Vakzinierung gegen Malignome steht seit langem im Fokus der immunologischen Forschung. Ein neuer Ansatz besteht in der Gabe von autologen dendritischen Zellen, die eine Immunreaktion gegen Tumorantigene in Gang setzen.

Im letzten Jahrzehnt gab es viele neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Tumorimmunologie. Seit Mitte der 90er-Jahre ist es möglich, aus patienteneigenen Monozyten große Mengen dendritischer Zellen (DC) herzustellen. Diese Zellen gelten als die potentesten antigenpräsentierenden Zellen, die eine antigenspezifische Information an das erworbene Immunsystem weitergeben. Sie haben ihren Namen von griechischen Wort „dendron“ (Baum), da sie eine baumartig verästelte Struktur aufweisen.

Das Prozedere

Vom Patienten werden durch Blutabnahme – gegebenenfalls auch mittels Leukapherese – periphere Leukozyten gewonnen, um daraus Monozyten zu isolieren. In vitro inkubiert man die Monozyten mit Wachstumsfaktoren und Zytokinen, daraufhin entwickeln sich die Zellen dann zu Monozyten-abgeleiteten dendritischen Zellen (MoDC). DC machen in vivo wie in vitro verschiedene Entwicklungsstadien durch. Im noch unreifen Stadium nehmen sie molekulare Strukturen wie z. B. Antigene aktiv auf, im späteren reifen Stadium können sie die Antigene nur noch präsentieren. Sie werden daher in vitro im unreifen Stadium mit Antigenen beladen. Bei der weiteren Verarbeitung dieser Antigene kommt es dann zur Reifung der DC. Diese Bearbeitung dauert sieben Tage. Die jetzt reifen, beladenen DC werden dem Patienten ins Lymphsystem injiziert, dort kön-

nen sie die T-Lymphozyten über das Antigen informieren. Die informierten T-Lymphozyten proliferieren daraufhin und können das spezifische Antigen inhibieren.

In der Anfangszeit der DC-Therapie hatte man die Befürchtung, die induzierte T-Zellantwort könnte auch eine Autoimmunität hervorrufen, daher wurde die Therapie in der Onkologie nur bei austherapierten Patienten durchgeführt. Neu aufgetretene Autoimmunopathien waren jedoch nicht nachweisbar. Heute wissen wir, dass das spezifische Immunsystem selbst kein körpereigenes Gewebe angreift, somit leider auch kein körpereigenes Tumorgewebe.

Gefahrentheorie und Warnsignal

Schon im 17. Jahrhundert wurde von Spontanremissionen bei Tumorerkrankten nach hochfieberhaften Infektionen berichtet. Dies gab den Anlass zur Fiebertherapie mit Bakteriencocktails, die 1893 von William Coley beschrieben wurden.

Im Jahre 1998 publizierte Polly Matzinger die zunächst umstrittene Hypothese der Gefahrentheorie und postulierte: „Das Immunsystem unterscheidet nicht so sehr eigen und fremd, sondern zwischen harmlos und gefährlich.“ So muss den dendritischen Zellen zum Antigen auch ein Gefahrensignal geliefert werden. Diese Gefahrensignale können unter anderen Lipopolysaccharide (LPS) sein – hochpotente Toxine, Bestandteile von gramnegativen Bakte-

Kongressankündigungen

unter www.natum.de

Neu im Internet: Das Gesundheitsportal der NATUM

unter www.gesundundleben.de

Geschäftsstelle der Natum e.V.

Ansprechpartnerin:
Frau Katrin Harling

Bosdorfer Str. 20
27367 Hellwege

Tel.: 0 42 64/8 37 45 42
Fax: 0 42 64/8 37 79 46

E-Mail: info@natum.de
Internet: www.natum.de



rienwänden – oder auch Teile von Viren wie deren RNA. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass dieses Warnsignal von dem betroffenen Gewebe ausgeht und es zusammen mit dem Tumorantigen von dendritischen Zellen aufgenommen und präsentiert werden muss. Somit kann eine solche Reaktion nicht von einer systemischen Sepsis erzeugt werden: Eine aktive Fiebertherapie mit systemisch verabreichten Bakterien allein kann keine tumorspezifische T-Zellantwort ausbilden.

Eine weitere Erklärung der Notwendigkeit eines zusätzlichen Warnsignals lieferte die Entdeckung der Toll-Rezeptoren. Diese wurden erstmals bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* beschrieben. Beim Menschen nennen wir sie „Toll-like-Rezeptoren“. Es handelt sich um schon früher bekannte Mustererkennungsrezeptoren. Wenn die Toll-like-Rezeptoren der dendritischen Zellen neben dem Antigen mit Warnsignal aktiviert werden, dann produzieren sie bei der Antigenübermittlung an die naive T-Zelle Interleukin 12. Dies induziert die Entwicklung einer T-Helferzellantwort vom Typ 1 (TH1). Die TH1-Antwort wiederum bewirkt eine zytotoxische T-Zellausreifung. Diese Art der Immunreaktion wird bei der Tumorbehandlung favorisiert.

T-Zellen kontra Tumorzellen

Die T-Zellen haben die Möglichkeit, spezifisch zytotoxisch zu reagieren – also Zellen zu eliminieren. Daher sind mehrere immunologische Sicherheitsstufen eingebaut. Im Thymus, der Ausbildungsstelle der T-Zellen, werden alle molekularen Strukturen des Körpers archiviert. T-Zellen können den Thymus nur dann verlassen, wenn sie gegen dort registrierte molekulare Strukturen, also körpereigene Strukturen nicht reagieren. Nur 1–2% der Prä-T-Zellen werden als T-Zellen vom Thymus entlassen, alle anderen werden vernichtet. Die so ausgebildeten T-Zellen benötigen die zuvor erwähnten Zusatzsignale, um ein zytotoxisches Potenzial auszuführen.

Heute können wir autologes Tumormaterial im Labor züchten. Dafür benötigen wir lebende Tumorzellen, die in einer speziellen Nährstofflösung verschickt werden müssen. Die autologen Tumorzellen werden, nachdem sie sich auf eine bestimmte Anzahl vermehrt haben, mit dem Newcastle-Disease-Virus infiziert. Dieses Virus lysiert die Tumorzelle und entwickelt dabei doppelsträngige virale RNA (ds-RNA). Diese RNA wirkt als immunologisches Warnsignal für T-Zellen. Werden die jetzt viral lysierten autologen Tumorzellen zu-

sammen mit dem Warnsignal ds-RNA den dendritischen Zellen zur Beladung angeboten, so präsentieren diese später den autologen T-Zellen ebenfalls das Tumorantigen zusammen mit dem Warnsignal. Aufgrund dieser Kombination kann die autologe T-Zelle die Tumorzelle als gefährlich einstufen und es beginnt die klonale Proliferation der T-Zelle. Jetzt kann das Immunsystem die körpereigene Tumorzelle von einer normalen Körperzelle unterscheiden und beginnt, weiteres Tumorstadium spezifisch zu inhibieren.

Indikation zur Antitumorvakzination

Die bisherigen Studien wurden bei austherapierten Tumorkranken oder bei Tumorentitäten durchgeführt, die mit der Standardtherapie nicht beeinflussbar waren. In diesen aussichtslosen Situationen kommt es immerhin noch bei etwa 30% der Patienten zu Therapieeffekten wie Verlangsamung und Stabilisierung des Tumorprogresses, partiellen Remissionen und erstaunlicherweise bei bis zu 5% zu kompletten Remissionen. Trotz dieser erstaunlichen Ergebnisse bei fortgeschrittenen Erkrankungen bestehen jedoch für die immunologische Therapie die besten Aussichten zu Beginn einer Tumorthherapie. Sie erfolgt idealerweise in einer Phase relativer Gesundheit. Im Fall von Malignomen nach einer R0-Resektion, sozusagen zur Sekundärprophylaxe: Immer wenn bei einem Tumorgeschehen nach erfolgreicher chirurgischer Intervention die Möglichkeit einer späteren Metastasierung besteht, sollte die Möglichkeit einer autologen spezifischen Antitumor-Vakzination erwogen werden. Daten zu diesem Vorgehen liegen naturgemäß noch nicht vor, da die Therapie noch zu jung ist.

Prof. Dr. Volker Schirmacher vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg hat eine Studie bei Kolonkarzinom-Patienten mit Lebermetastasen publiziert: 28% der Patienten in der Verumgruppe zeigten nach fünf Jahren ein längeres Überleben als die Patienten in der Kontrollgruppe.

Wir stehen erst am Anfang einer neuen Therapiemöglichkeit. Diese neuen autologen zellbasierten Therapien werden auf absehbare Zeit nur in ärztlicher Verantwortlichkeit durchführbar sein, weil sie für konzernbasierte Medizin logistisch viel zu kompliziert und aufwendig sind.

Dr. rer. nat. Wilfried Stücker
Hohenstaufenring 30–32
50674 Köln

Narbenentstörungen

Termine/Ort:

21. Februar 2009/Offenbach
7./8. März 2009/München
17. Juli/Sommerakademie
Eckernförde

Thema: Techniken und ganzheitlicher Umgang mit reaktivierten Erinnerungen; Körpererinnerungen (er)lösen

Anmeldung: Body-Mind-Soul-Seminare, Dr. med. Sonja Reitz
E-Mail: info@praxisdrreitz.de
Internet: www.praxisdrreitz.de
www.natuerlichgesundwerden.de

Ärztliche Balintgruppe

Termine:

10. März 2009, 21. April 2009,
12. Mai 2009, 16. Juni 2009

Ort: Germering bei München

Anmeldung: Dr. Jakob Derbolowsky
Tel.: (0 89) 84 75 71
E-Mail: info@derbolowsky.de
Internet: www.derbolowsky.de

13. Frankfurter Kolloquium „Umwelt und Gesundheit“

Termin:

14. März 2009, 8:30 Uhr

Ort: Frankfurt/Main, „Bürgerzentrum Lindenviertel“

Veranstalter:

AK Gesundheit BUND e.V. und
Ökologischer Ärztebund e.V.
Anmeldung über Tageskasse

Ganzheitliche Schmerztherapie gynäkologischer Erkrankungen

Termin:

3./4. April 2009

Ort: Krankenhaus Dresden Neustadt,

Anmeldung: Regionales Schmerzzentrum DGS – Dresden
Fax: (03 51) 8 49 71 91
E-Mail: info@schmerzzentrum-dresden.de
Internet: www.schmerzzentrum-dresden.de