

Impfung gegen Krebs

Autor: Prof. Dr. Thomas K. Hoffmann, Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Frauensteige 12, 89075 Ulm, E-Mail: t.hoffmann@uniklinik-ulm.de

Einleitung

Biologische Therapieverfahren, die gegen Tumorzellen gerichtete Immunreaktionen auslösen oder verstärken, könnten als komplementäre Strategie zur Verbesserung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (PKH) beitragen. Bei einer therapeutischen, antitumoralen Vakzine (Krebsimpfung) handelt es sich um eine aktive und spezifische Immuntherapie, bei der durch bestimmte Tumorbestandteile (Antigene), unter Einbeziehung von Antigen-präsentierenden Zellen, eine T-Zell-Antwort ausgelöst wird, die eine Elimination der Tumorzellen erlaubt. Bislang handelt es sich um eine experimentelle Therapieform, der jedoch in Zukunft Potential bei der Bekämpfung im Rahmen der Hauptbehandlung (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) nicht erfasster Tumorzellreste eingeräumt wird.

Methode / Ergebnisse

Die in die Tumorummunologie gesetzten Hoffnungen gipfeln in der Vorstellung, die durch ihre Spezifität (geringe Nebenwirkungen) und Systemwirkung ausgezeichnete körpereigene Abwehr für die Erkennung und Vernichtung restlicher, im Rahmen der „Hauptbehandlung“ nicht erfasster Tumorzellen einzusetzen.

In Abhängigkeit von der jeweiligen Zielsetzung können vier Prinzipien einer immuntherapeutischen Intervention unterschieden werden: aktiv oder passiv und spezifisch oder unspezifisch. Passive Immuntherapie bedeutet einen Transfer geeigneter, z. B. ex vivo vermehrter und/oder konditionierter Immunzellen oder der Infusion von Antikörpern (Beispiel Cetuximab/Erbitux®). Im Gegensatz hierzu wird bei der aktiven Immunisierung eine Immunantwort im Tumorstoff zu erzeugen versucht.

Bei einer Vakzine (Impfstoff) handelt es sich um eine aktive und spezifische Immuntherapie. Der Ausdruck Vakzine stammt von Variolae Vaccinae [varus (lat.) = Pocke und vacca (gr.) = Kuh], dem von Edward Jenner im späten 18. Jahrhundert systematisch eingesetzten Kuhpockenimpfstoff, zur Bekämpfung der bis dahin mit einer hohen Sterblichkeit einhergehenden Pockenerkrankung. Im Gegensatz zur prophylaktischen Vakzinierung gegen Infektionskrankheiten, bei der die neutralisierende humorale Immunität die wichtigste Rolle spielt, wird das Hervorrufen einer Antigen-spezifischen T-Zell Antwort als vorrangiges Ziel bei der Entwicklung von Tumorstoffen angesehen. Das Konzept der Tumorstoff-Impfung bietet sich in Ergänzung etablierter Behandlungsverfahren als adjuvante Therapie zur Bekämpfung kleinster residueller Tumorstoff-Manifestationen an. Besonders attraktiv erscheint hier der Einsatz von Vakzinen, die eine von zytotoxischen T-Lymphozyten und/oder T-Helferzellen vermittelte Immunantwort induzieren. Zytotoxische T-Zellen erkennen Tumore über sogenannte MHC („Major Histocompatibility Complex“) Klasse I Moleküle in Verbindung mit einem von Tumorstoffproteinen abgeleiteten, antigenen Oligopeptid. Das nur wenige Aminosäuren lange Peptid-Antigen wird in einer Grube des MHC Klasse I Moleküls aufgenommen und an der Oberfläche der Tumorstoffe dem Immunsystem „präsentiert“. Zur Induktion und klonalen Expansion zytotoxischer T-Zellen muss das exponierte Antigen zunächst in Verbindung mit kostimulatorischen Molekülen – sie werden von professionellen Antigen-präsentierenden Zellen wie Makrophagen oder Dendritischen Zellen beigesteuert – entsprechenden T-Vorläuferzellen angeboten werden. Als spezifische Zielmoleküle könnten Antigene mit Tumorstoff-Spezifität (z. B. MAGE, mutiertes p53), virale Antigene (z. B. EBV, HPV) oder

Antigenstrukturen von Stammzellen dienen. Bei PKH-Patienten sind in der Vergangenheit multiple Vakzinierungsstudien durchgeführt worden, ohne jeweils einen nennenswerten Überlebensvorteil zu zeigen. Aufgrund der aktuellen Studienergebnisse zu Checkpoint-Inhibitoren erscheint eine kombinierte Therapie unter Einschluss der Vakzinierung interessant.

Diskussion und Fazit

Eine Impfung gegen Kopf-Hals-Karzinome basiert in erster Linie auf der Etablierung einer effektiven, gegen Tumor-assoziierte Antigene gerichteten Immunantwort des Patienten. Mit ihrer Hilfe könnten Defizite der Immunabwehr korrigiert, dezidierte immunologische Funktionen transferiert und so die gezielte Zerstörung von bösartigen Zellen ermöglicht werden.

Literatur

1. Albers A, Abe K, Hunt J, Wang J, Lopez-Albaitero A, Schaefer C, Gooding W, Whiteside TL, Ferrone S, DeLeo A, Ferris RL. Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 2005 Dec 1;65(23):11146-55.
2. DeLeo AB (1998) p53-based immunotherapy of cancer. *Crit Rev Immunol* 18: 29-35
3. Eura M, Ogi K, Chikamatsu K (1995) Expression of the MAGE gene family in human head-and-neck squamous-cell carcinomas. *Int J Cancer* 64: 304-308
4. Karcher J, Dyckhoff G, Beckhove P, Reisser C, Brysch M, Ziouta Y, Helmke BH, Weidauer H, Schirmacher V, Herold-Mende C. (2004). Antitumor vaccination in patients with head and neck squamous cell carcinomas with autologous virus-modified tumor cells. *Cancer Res.* 64:8057-61.
5. Hoffmann TK, Nakano K, Elder E et al. (2000a) Generation of T cells specific for the wild-type sequence p53²⁶⁴⁻²⁷² peptide in cancer patients – implications for immunoselection of epitope-loss variants. *J Immunol* 165: 5938-5944
6. Hoffmann TK, Meidenbauer N, Dworacki G, Kanaya H, Whiteside TL (2000b) Generation of tumor-specific T lymphocytes by cross-priming with human dendritic cells ingesting apoptotic tumor cells. *Cancer Res* 60: 3542-3549
7. Hoffmann TK, Loftus DJ, Nakano K et al. (2002b) The ability of variant peptides to reverse the nonresponsiveness of T lymphocytes to the wild-type sequence p53(264-272) epitope. *J Immunol* 168: 1338-1347
8. Hoffmann TK, Arsov C, Schirlau K, Bas M, Friebe-Hoffmann U, Klussmann JP, Scheckenbach K, Balz V, Bier H, Whiteside TL (2006) T cells specific for HPV16 E7 epitopes in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Cancer* 118:1984-1991
9. Kass ES, Greiner JW, Kantor JA et al. (2002) Carcinoembryonic antigen as a target for specific antitumor immunotherapy of head and neck cancer. *Cancer Res* 62: 5049-5057
10. Katsura F, Eura M, Chikamatsu K, Oiso M, Yumoto E, Ishikawa T (2000) Analysis of individual specific cytotoxic T lymphocytes for two MAGE-3-derived epitopes presented by HLA-A24. *Jpn J Clin Oncol* 30: 117-121
11. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, Deleo A, Trivedi S, Lei Y, Argiris A, Gooding W, Butterfield LH, Whiteside TL, Ferris RL. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2014 May 1;20(9):2433-44. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2617. Epub 2014 Feb 28.
12. Taylor GS, Jia H, Harrington K et al. (2014) A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr Virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 20:5009-5022
13. Zandberg DP, Rollins S, Goloubeva O et al. (2015) A phase I dose escalation trial of MAGE-A3- and HPV16-specific peptide immunomodulatory vaccines in patients with recurrent/metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Cancer Immunol Immunother* 64:367-379
14. Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A et al. (2015) Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res* 21:312-321