



PCRI



nsights

Patient & Physician in Co-Partnership

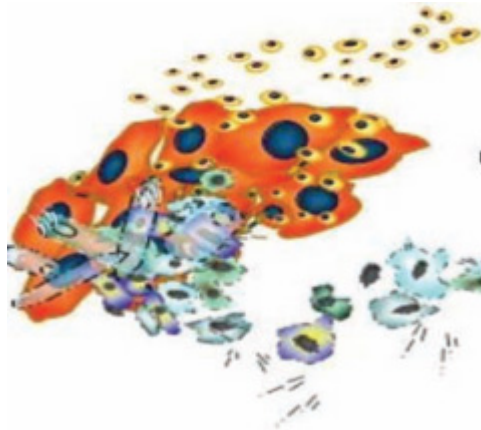
New Developments in Prostate Cancer Treatment

FEBRUARY 2008 VOL 11: NO 1

Immuntherapie und fortgeschrittener Prostatakrebs

William Cavanagh
Bostwick Therapeutics
eine Abteilung der Bostwick Laboratories

Herausgegeben von PCRI Insights
Februar 2008, Band 11, Nr. 1



Die letzten Jahre haben zahlreiche Studien hervorgebracht, in denen das Immunsystem von Krebspatienten in dem Versuch manipuliert wurde, unkontrollierbar gewachsene Krebs-Tumore zu „attackieren“. Diese Manipulationen werden unter den Begriffen „Krebsimpfstoffe“ oder „Krebs-Immuntherapie“ zusammengefasst. Sie unterscheiden sich grundsätzlich von den meisten derzeitigen Therapieformen gegen fortgeschrittenen Prostatakrebs.

Die meisten von uns sind mit dem Prinzip von "Impfung" oder "Immunisierung" vertraut, in dem Material von infizierten Organismen wie Bakterien und Viren in den Organismus eines

Menschen gebracht wird, um ihn vor einer zukünftigen Erkrankung an diesen Krankheitserregern zu schützen. Diese Idee hat ihre Wurzeln in der Arbeit von Dr. Edward Jenner, der gegen Ende des 18. Jahrhunderts erkannte, dass er Patienten durch die Injektion des Kuhpocken-Virus (was "Vaccinia" genannt wurde und zu einem milden Hautausschlag führte) davor bewahren konnte, an Pocken zu erkranken, was zur Zeit Jenners eine meistens tödliche Erkrankung war.

Obwohl Jenner wahrscheinlich nicht das Wissen über den Zusammenhang von Virologie und Krankheit hatte, das wir heute haben, begann mit seiner Arbeit – neben der von Pasteur und vielen anderen – das Zeitalter der Impfungen. Viele werden sich an die Arbeiten von Salk und Sabin in den 1950er Jahren erinnern, die in den USA die Kinderlähmung praktisch ausgerottet haben. Durch breit gestreute Initiativen zur Förderung öffentlicher Gesundheit und nach intensiver Forschung ist die Impfung gegen Kinderkrankheiten wie Mumps, Röteln, Keuchhusten, usw. Allgemeingut geworden und hat wesentlich dazu beigetragen, viele dieser Krankheiten zurückzudrängen, an denen die Menschheit lange Zeit litt.

Was hat also der allgemeine Erfolg des Impfens gegen Infektionskrankheiten mit den Krebserkrankungen des Menschen zu tun?

Antwort auf diese Frage werden hoffentlich die großen Anstrengungen liefern, die in den vergangenen 30 Jahren unternommen wurden, um das menschliche Immunsystem zu verstehen, insbesondere den Zusammenhang zwischen dem zellularen und molekularen Aufbau des Immunsystems und dessen Wechselwirkung mit Krankheitsbedingungen.

Obwohl das, was folgt, eine übermäßige Vereinfachung darstellt, wird es hoffentlich zum Verständnis der gegenwärtigen Studien zur Krebs-Immuntherapie beitragen bzw. zum Verständnis des Versuchs, das menschliche Immunsystem auf die gleiche Weise gegen den Krebs anzuregen, wie das Impfen erfolgreich gegen Infektionskrankheiten eingesetzt wird.

Beginnen wir mit der Erforschung des menschlichen Immunsystems und seiner Komponenten. Die meisten von uns wissen, dass unser Blut neben den zahlreicheren roten Blutkörperchen (RBK), die Sauerstoff in unser Zellgewebe transportieren und Kohlendioxid daraus entfernen, eine große Zahl weißer Blutkörperchen (WBK) enthält. In diesen weißen Blutkörperchen befinden sich die zellulären Bestandteile unseres Immunsystems. Nun, was wichtig ist, wir unterscheiden zwei Familien der weißen Blutkörperchen: Die knochenmarkähnlichen (myeloiden) Zellen und diejenigen lymphoiden Ursprungs (Abbildung 1).

Bestandteile des Immunsystems	
Angeborenes (myeloides) Immunsystem	Adaptives (lymphoides) Immunsystem
unspezifische Reaktion	pathogene und antigene Reaktion
Erregung führt sofort zur maximalen Reaktion	Zeitliche Verzögerung zwischen Erregung und Reaktion
Erregung hinterlässt keine immunologische Speicherung	Erregung führt zur immunologischen Speicherung
ist in nahezu allen Formen des Lebens zu finden	ist ausschließlich in Wirbeltieren mit Kieferknochen zu finden

Abbildung 1: Vereinfachter Überblick über das Immunsystem

Diese Begriffe scheinen ein bisschen "griechisch" zu klingen (sie sind es), aber sie repräsentieren zwei fundamental unterschiedlichen Zweige des Immunsystems und verdienen eine weitere Erklärung. "Myeloid" bezieht sich auf das Knochenmark. Ganz ähnlich wie rote Blutkörperchen (Erythrozyten) werden myeloide Zellen (einschließlich Granulozyten und Monozyten) mehr oder weniger kontinuierlich im Knochenmark gebildet. Sie gelangen fortlaufend in den Blutkreislauf, mit dem sie durch den Körper reisen. Unter bestimmten Umständen treffen sie auf Szenarien, die sie veranlassen, zu Stellen möglicher Infektionen zu wandern und dort zu einem Zustand beizutragen, den wir "Entzündung" (Inflammation) nennen.

Die Rolle der myeloiden Zellen

Besonders die Neutrophilen repräsentieren diese myeloide Gruppe, eine Art von Granulozyten (Abbildung 2). Bei einem Schnitt in die Haut, beispielsweise, können die Bakterien, die normalerweise auf der Haut siedeln, in den Körper eindringen, wo bestimmte Arten von ihnen Krankheiten verursachen können. Neutrophile sind in der Lage, durch bestimmte Rezeptoren auf ihrer Oberfläche die Anwesenheit von Bakterien zu entdecken, sie wandern dann zum Ort der Bakterien und beginnen damit, was als "angeborene Immunreaktion" bezeichnet wird. Wenn Sie jemals einen solchen Schnitt in der Haut hatten, der infiziert wurde und anschwell, können Sie Ihren Neutrophilen danken und/oder ihnen die Schuld an diesem Entzündungszustand geben.

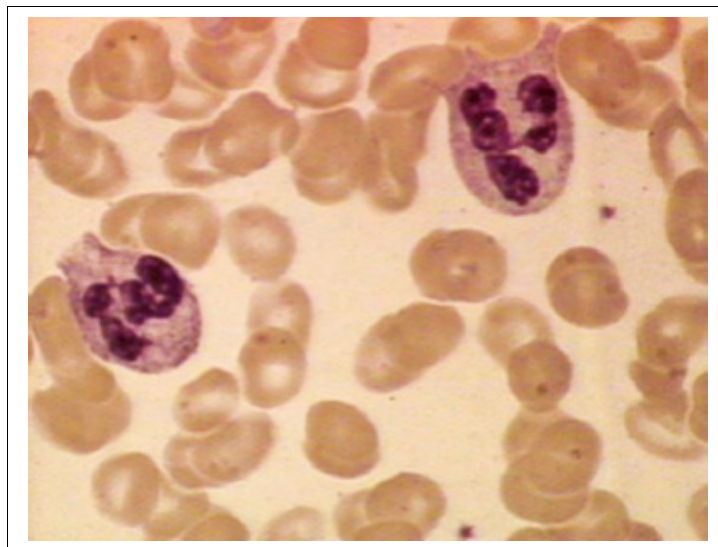


Abb. 2 Neutrophile (unter zahlreichen roten Blutkörperchen)

Wichtig an diesem Beispiel ist die Tatsache, dass die Neutrophilen (nochmals, eine myeloide Zelle) die Anwesenheit von Bakterien, die in den Körper eingedrungen sind, direkt entdecken und eine größere bakterientötende Reaktion stimulieren. Das schließt ein, dass die Neutrophilen die bakteriellen Eindringlinge verschlingen („phagozytisieren“). Neutrophile werden auf diese Weise aktiv, wenn sie die Anwesenheit von Molekülen erspüren, die nicht zu Ihnen, dem Wirtsorganismus, gehören.

So können Neutrophile bestimmte Arten von Proteinen unterscheiden und auch erkennen, die durch Bakterien erzeugt wurden, wenn diese Proteine nicht durch den Körper des Wirts produziert wurden. Diese Antigen-Diskriminierung ist kennzeichnend für die Immunreaktion nach dem Motto: "Töte das, was irgendein Antigen trägt, das nicht so aussieht wie du".

Lassen Sie uns eine Minute innehalten und kurz den Begriff Antigen diskutieren. Das Wort selbst ist vage, seine ursprüngliche Bedeutung ist "etwas, das das Immunsystem stimuliert, einen „Antikörper“ abzusondern“, einen Antikörper, der ein Immunmolekül ist. Allerdings wird das Wort heutzutage in einem viel breiterem Sinne verwendet und ist mehr oder weniger

gleichbedeutend mit einem "Protein, das in einem Wirt/Körper eine Immunreaktion hervorruft oder dazu beiträgt, eine hervorzubringen". (Falls Sie sich fragen sollten: Prostata-spezifisches Antigen (PSA) wird so genannt, weil festgestellt wurde, dass es in Tieren eine Antikörper-Reaktion hervorrief. Tatsächlich ist es ein Enzym, das von Prostata-Zellen hergestellt wird und wegen der Art seines Ursprung den Namen PSA bekam.)

Fraglos sind Proteine (die nur aus Aminosäuren aufgebauten einfachen Eiweißkörper) die grundlegendsten Moleküle allen Lebens. Die DNA (Abkürzung für deoxyribonucleic acid bzw. deutsch Desoxyribonukleinsäure) ist ein Code, der den Zellen sagt, wie sie Protein produzieren sollen. Während die DNA die Bausteine des Lebens liefert, sind die Proteine das Material, aus dem sich das Leben entwickelt. Proteine bilden das Substrat für unseren wachsenden Körper, wenn wir uns entwickeln, es ist der Muskel, der unser Skelett bewegt, und dafür sorgt, dass unsere Blutgefäße und Nerven arbeiten. Auch Enzyme sind Proteine, die es uns ermöglichen, Nahrung zu verdauen, Energie zu entwickeln, unsere Zellen zu entgiften, und andere zelluläre Komponenten abzubauen, wenn sie von der Zelle nicht mehr benötigt werden. Proteine, die unser Körper produziert, liefern auch die Basis für die intrazelluläre Kommunikation, indem Proteine die Rezeptoren bilden, die die Oberflächen der meisten Zellen besetzen, und fehlerfindende zelluläre Aktivitäten initiieren. Dies sind Beispiele der Unzahl von Funktionen, die Proteinen haben.

Zurück zu unserem oben angesprochenen Beispiel: Man muss sich bewusst machen, dass Bakterien ebenfalls leben. Sie haben DNA und sie produzieren Proteine speziell für die Aktivitäten ihres winzigen Lebens. Aber die Proteine, die Bakterien produzieren, sind ganz anders als die Proteine, die wir Menschen produzieren, so dass unsere als Beispiel genommenen Neutrophilen diese bakteriellen Proteine erkennen können und ihre bakterientötenden Aktivitäten gegen diese Invasion des Organismus aufnehmen.

Dieses ist also das "angeborene" Immunsystem, das weitestgehend aus den myeloiden Zellen aus unserem Knochenmark besteht. Diese myeloiden Zellen zirkulieren im Körper, sie suchen nach fremden – sehr fremden – Proteinen, um unerwünschte Präsenzen zu entdecken.

Nun wenden wir unsere zugegebenermaßen vereinfachende Diskussion einer anderen Bedingung zu, die das Immunsystem erfüllen muss, wenn unser hypothetischer Wirt in einer Welt überleben will, in der pathogene (krank machende) Mikroorganismen eine ständige Herausforderung für das Wohlbefinden und die Gesundheit sind. Als illustrierendes Beispiel nehmen wir den Fall des Virus an. *Viren* sind keine Zellen, sie sind obligatorisch zelluläre Parasiten – das bedeutet, dass Viren außerhalb der Zellen, die sie infizieren, vereinfacht gesagt, nicht lebensfähig sind. Viren dringen in Zellen ein, wo sie fähig sind, wichtige zelluläre Funktionen für ihre eigenen Ziele zu überfallen oder zu übernehmen. Viren können, wenn sie in eine Zelle eingedrungen sind, viele Kopien von sich selbst herstellen, indem sie die zelluläre Maschinerie der überfallenen Zelle missbrauchen – wir bezeichnen diese als Wirtszelle. (Zu Ihrer Information: krankheitsverursachende *Bakterien* können in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht selbst in die Zelle eindringen; sondern besetzen lediglich die nährstoffreiche Umgebung im Zellgewebe rund um die Zelle).

Das Problem eines Virus ist, dass die Zelle, in die das Virus eingedrungen ist, als Ergebnis der Produktion der *viralen* Proteine dem Wirtsorganismus selbst den Tipp gibt, dass da dieses fremde Protein ist, so dass die Wirtszelle genötigt wird, eine Immunreaktion zu zeigen, um die Gesundheitsbedingungen aufrecht zu erhalten. Aber in unserem Virus-Beispiel ist das Virus *in* der Zelle, unerkannt von den oben beschriebenen Neutrophilen – wenn man so will. In einer solchen Situation können unsere Neutrophilen nichts tun, die Wirtszelle selbst ist gezwungen, zerstört zu werden und unser Protagonist, das Neutrophil, *kann nichts anderes tun, als die Zelle des Wirts zu töten, in dem es selbst residiert.*

Die Rolle der Lymphozyten

In solchen Situationen ist das andere Immunsystem aufgerufen: Das lymphoide System und seine Zellen, die Lymphozyten. Während unsere myeloiden Zellen in der Reaktion auf im Organismus sonst nicht vorkommende Proteine wie die der Bakterien einige Fähigkeiten zur Zelltötung haben, bieten diese Zellen in anderen Fällen den Lymphozyten Proteine. Myeloide Zellen mit Namen wie Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen (verzweigte Fortsätze der Neuronen) werden zusammen "Antigen enthaltende Zellen" genannt. Sie folgen einer Einstellung, die man mit den Worten umschreiben könnte: "Wir wissen nicht, was mit diesen zu tun ist, vielleicht ist da etwas, was ihr Lymphozyten tun könntet".

Lymphozyten können viel besser als die myeloiden Zellen unterscheiden, und sie haben eine wichtige Eigenschaft, die die myeloiden Zellen nicht haben: Sie können die Zellen ihres Wirts unmittelbar töten, von denen zu vermuten ist, dass sie ein Protein tragen, das die Lymphozyten als fremd einschätzen. (Im Interesse der Vereinfachung ignorieren wir hier einige wichtige Zellen wie beispielsweise die angeborenen Killerzellen.)

Lymphozyten (auch als T- und B-Zellen bezeichnet) sind ganz anderer Abstammung als die myeloiden Zellen, die im Knochenmark produziert werden. Lymphozyten entstehen über einen komplizierten Prozess, der hier nicht beschrieben werden soll, in einem frühen Stadium der Schwangerschaft. Wichtiger ist dagegen, dass Lymphozyten eine Reihe von Geweben und Organen bewohnen, die als lymphoides Gewebe bekannt sind (Abbildung 3), zu denen auch Lymphknoten, lymphoid assoziiertes Gewebe und die Milz gehören (für den Fall, dass Sie sich schon einmal gefragt haben, wozu sie Ihre Milz haben).

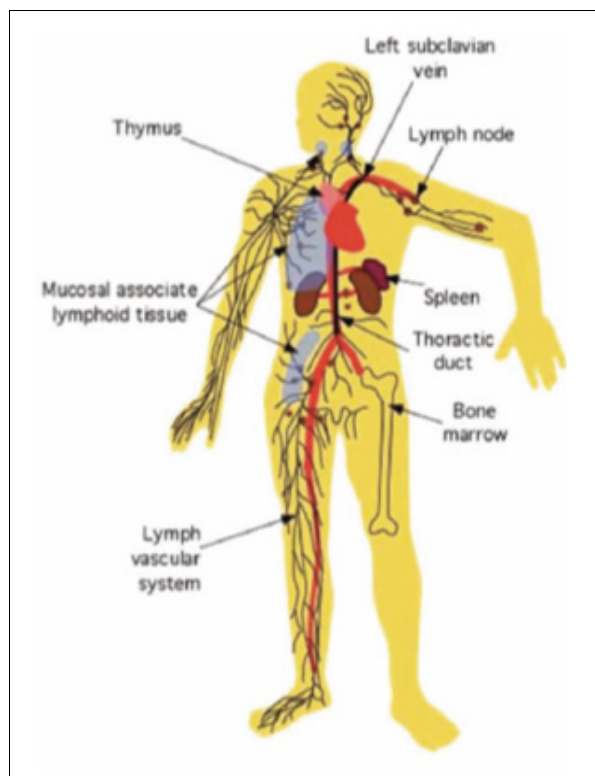


Abb. 3. Verschiedene lymphoide Gewebe, in denen Lymphozyten residieren: (Text im Uhrzeigersinn: Left subclavian vein = Ader unter dem linken Schlüsselbein; Lymph node = Lymphknoten; Spleen = Milz; Thoracic duct = Thoraxröhre; Bone marrow = Knochenmark; Lymph vascular system = vaskuläres Lymphsystem; Mucosal associate lymphoid tissue = schleimhaut-assoziiertes lymphoides Gewebe; Thymus = Thymusdrüse)

Im Großen und Ganzen halten sich Lymphozyten in lymphoidem Gewebe auf und warten auf myeloide Zellen, bei denen Proteine angekommen sind, die einer Intervention durch die Lymphozyten bedürfen. In dem weiter oben als Beispiel beschriebenen Szenario werden einige

dieser infizierten Zellen von Antigen repräsentierenden Zellen der myeloiden Art „gesammelt“, von denen einige den Weg zum lymphoiden Gewebe finden, folglich Lymphozyten sind. Sollten die von den Antigen präsentierenden Zellen gefundenen viralen Antigene eine Passung ("Match") mit den Lymphozyten haben, werden sich diese Lymphozyten in großer Zahl vermehren. In dieser vermehrten Anzahl werden (1) Lymphozyten sein, die Antikörper (Plasmazellen) produzieren, (2) solche sein, die andere Zellen anweisen, die schuldigen Zellen zu töten und (3) solche, die gefährdende Zellen unmittelbar töten können (zytotoxische T-Zellen). Machen Sie sich bewusst, dass die gefährdenden Zellen hier die eigenen Zellen des Wirts sind, die von Viren besetzt wurden.

Was hier beschrieben wurde, die Lymphozyte Immunreaktion, wird auch *adaptive* oder *spezifische Immunreaktion* genannt. Sie braucht länger als die *angeborene* Immunreaktion in dem oben angeführten Beispiel über die Rolle der Neutrophilen und die Bakterien, aber sie ist viel genauer und – das ist wichtig – ihr Ergebnis ist der Tod der „eigenen“ oder Wirtszellen. Das bedingt auch die Beteiligung der angeborenen myeloiden Zellen. Die Reaktionen werden auch auf lange Zeit im Gedächtnis gespeichert.

Ereignisse, die an einer gemeinsamen Immunisierung beteiligt sind

Zur Illustration des lymphoiden Immunsystems machen Sie sich die Abfolge der Ereignisse bewusst, die die Immunisierung gegen Pocken- und Kinderlähmungsviren mit sich gebracht hatte.

In beiden Fällen wurde ein Virus, das (absichtlich) nicht in der Lage war, eine schwerwiegende Erkrankung zu verursachen, in einen Wirtsorganismus injiziert. Es entstand eine lokale Entzündungsreaktion, vermittelt durch die angeborenen myeloiden Zellen, die spürten, dass da irgendetwas nicht stimmte. Antigen repräsentierende Zellen aus dieser Menge nahmen etwas von dem injizierten viralen Protein und transportierten es in das lymphoide Gewebe, um zu sehen, ob die Lymphozyten interessiert sind.

Die Lymphozyten sind zweifelsohne sehr interessiert, da das virale Protein die Art von Molekül ist, gegen das sie handeln können. Die Lymphozyten vermehren sich an Zahl und breiten sich über den Blutkreislauf im Wirtsorganismus aus. Nachdem einige Zeit vergangen ist – erinnern Sie sich, dass es keine ernsthaft viral entzündete Zellen gibt – verringern die Lymphozyten ihre Anzahl wieder. Einige Wache haltende Lymphozyten verbleiben jedoch im lymphoiden Gewebe, das sich an dieses Protein bzw. Antigen „erinnert“, das durch die Impfung zur Verfügung gestellt wurde. Wenn ein Polio- oder ein Pockenvirus tatsächlich als Parasit eine der Wirtszellen besetzt, sammeln die Antigen repräsentierenden Zellen diese parasitären Zellen und suchen das lymphoide Gewebe auf, wo sie dieses Mal Lymphozyten finden, die sich an das virale Antigen „erinnern“. Diese Lymphozyten, die viel mehr darauf eingestellt sind als die naiven Lymphozyten, die nie dem Virus oder seinem Protein begegnet waren, vermehren sich rasch und bezwingen das Virus, die Wirtszellen und alles.

Machen Sie sich auch den Fall einer Grippe (Influenza) bewusst, die beinahe jeder von uns schon erlebt hat. Da Grippeviren sich zyklisch über die ganze Welt ausbreiten, schützt eine konstante Mutation die sich wirksam erinnernden Lymphozyten davor, in unseren lymphoiden Geweben sesshaft zu werden. Deshalb müssen wir in jeder Saison nach einer Grippeimpfung wieder eine erste lymphozytäre Immunreaktion durchmachen, obwohl frühere Grippeimpfungen sich erinnernde Lymphozyten entwickelt hatten, bevor das gegenwärtig mutierte Grippevirus erschien.

Wenn die Impfung gegen die Grippe erfolglos blieb, werden die viral infizierten Zellen, die im lymphoiden Gewebe ankommen und die Lymphozyten berühren, im pharyngealen Gewebe unserer Kehle und unseres Halses und im trachealen Gewebe unserer Luftröhre durch die Antigen repräsentierenden Zellen gesammelt. Wenn die Antigen repräsentierenden Zellen, voll mit viralem Antigen, in den Lymphgeweben mit den Lymphozyten in Kontakt kommen, wächst die Anzahl der Lymphozyten, die dem Antigen entsprechen. Wenn dieses Lymphge-

webe dicht unter der Kopfhaut oder im Nacken ist, können wir es oft als „geschwollene Lymphknoten“ oder „geschwollene Lymphdrüsen“ fühlen. Dieses Gewebe schwillt unter der massiven Verbreitung der Lymphozyten an, die fortfahren, unser eigenes pharyngeales und tracheales Gewebe anzugreifen, wobei sie die infizierten Zellen zerstören. Das gibt uns das Gefühl allgemeiner Grippe-symptome wie Halsentzündung und heiseren Hustens.

Krebsimmuntherapie

Nachdem wir nun durch die Grundlagen gegangen sind: Was bedeutet das Beschreiben für die Krebsbehandlung?

Obwohl es etwas strittig ist, wird seit langem die Behauptung aufrecht erhalten, dass unser lymphozytes Immunsystem kontinuierlich die Zellen zurückdrängt, die das Antigen produzieren, das zur Entwicklung und zum Wachstum¹ von Krebs beiträgt. Obwohl das eine schwer nachzuprüfende Hypothese ist, macht das Konzept sehr viel Sinn. Nehmen Sie zum Beispiel an, dass die Strahlung der Sonne, vor allem die ultravioletten Anteile der Strahlung, dafür bekannt ist, in der DNA eine bestimmte Art von Mutation zu bewirken, "Thymin-Dimer" genannt (Thymin ist ein Bestandteil der DNA, das mit Ribose das Nukleosid Thymidin bildet, ein Dimer ist ein Molekül oder ein Molekülverbund, der aus zwei oft identischen Untereinheiten, den Monomeren, besteht). Da wir der Sonnenstrahlung praktisch ständig ausgesetzt sind, ist es sehr wahrscheinlich, dass unsere Hautzellen, die sich schnell teilen, im Laufe unseres Lebens eine ziemlich hohe Anzahl an Mutationen durchlaufen.

Solange wir jung sind, entwickeln wir jedoch nicht viele Krebstumoren, zumindest nicht so viele, wie angesichts der möglichen mutagenen Effekte der Umwelteinflüsse – wie Sonneneinstrahlung und andere Karzinogene – zu erwarten wären. Später im Leben beginnt, wie bei den meisten Krebsarten, die Inzidenz von (Haut-) Basalzellen-Karzinomen zuzunehmen. Aber relativ früh im Leben scheinen wir vor der Entstehung von Krebs geschützt zu sein. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Schutz durch die Überwachung unserer Zellen durch das lymphatische System geleistet wird.

Aller Wahrscheinlichkeit nach begrenzt diese Immunüberwachung auch das Wachstum der Zellen, indem sie Gewebe beseitigt, das falsch ausgebildet oder anderweitig dysfunktional ist. Von diesen Zellen, zusammen mit Zellen, deren DNA aufgrund von Mutation Protein falsch codiert, wird erwartet, dass sie Proteine produzieren, die vom lymphozyten Immunsystem als problematisch empfunden werden. Durch den oben beschriebenen Prozess der ständigen Probennahme werden die Lymphozyten gewissermaßen gegen das problematische Antigen instruiert und zur Zerstörung der problematischen Zelle aufgefordert, die das Protein produziert.

Aber es scheint, dass etwas in diesem Szenario schief läuft, da aggressive Krebsarten ja die Fähigkeit erreichen zu wachsen und sich unvermindert auszubreiten. Bei Krebs wurde es weitgehend verstanden, dass es sich um Zellen handelt, die sich aus irgendeinem Grunde bedeutsamen Veränderungen unterziehen. Einige dieser Veränderungen erfolgen wahrscheinlich auf der DNA-Ebene mit Auswirkungen auf die Protein-Ebene. Das bedeutet, dass Krebszellen ein Protein erzeugen, das nicht produziert werden sollte. Dieses Protein kann das Ergebnis der mutierten DNA sein (DNA, die sich gegenüber dem, was es ursprünglich war, verändert hat, codiert deshalb fehlerhaftes Protein), oder es kann die Folge von viralen Infektionen sein (einige Krebsarten sind dafür bekannt, dass sie durch virale Infektion verursacht werden und deshalb virale Proteine enthalten), oder es könnte auch andere, unbekannte Gründe für kanzerogene Krebszellen geben, bestimmte ungeeignete oder destruktiven Pfade des Zellverhaltens zu "aktivieren", die durch fehlerhafte oder unsachgemäße Proteinproduktion vermittelt werden.

Bei jedem dieser Ereignisse wissen wir, dass Protein (oder Antigen) das Ziel ist und dass dieses Protein durch eigene Zellen, durch Zellen des Wirtsorganismus, hergestellt wird. Deshalb, um gegen Krebserkrankungen auf die gleiche Weise zu impfen, wie wir gegen virale

oder bakterielle Erkrankungen impfen, **brauchen wir Protein, das im Krebs enthalten ist, um die spezifische zellzerstörende Fähigkeit des lymphoiden – oder angepassten oder speziellen – Immunsystems zu stimulieren.** Ansätze, die diese Prinzipien anwenden, werden "aktive Immuntherapien" oder "Krebsimpfungen" genannt. Das gewünschte Ziel ist das Schaffen von zelltötenden Lymphozyten, die den Krebs ausrotten, der das Protein enthält, das im Impfstoff enthalten ist (Abbildung 4).

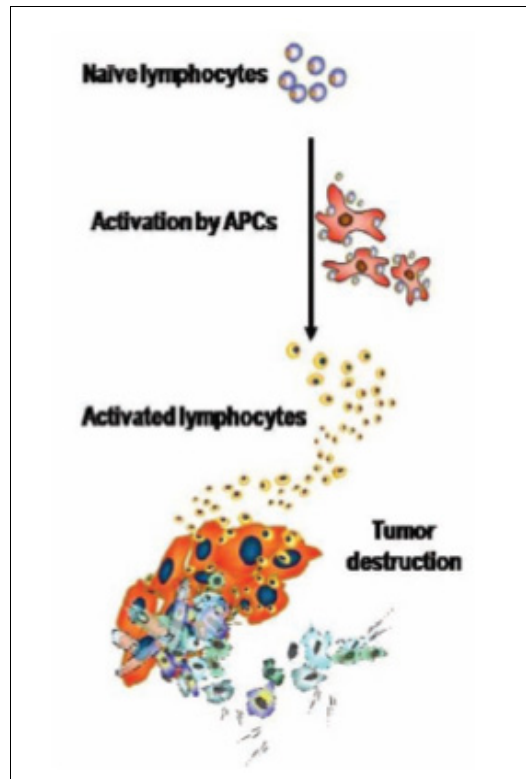


Abb. 4. Krebsausrottung durch das Immunsystem mit Lymphozyten-Aktivierung durch Antigen präsentierende Zellen (APCs) (Übersetzung von oben nach unten: Naive Lymphozyten, Aktivierung der APCs, aktivierte Lymphozyten, Zerstörung des malignen Krebstumors)

Theoretisch hat die Impfung gegen unseren eigenen Krebs das Problem, dass das Immunsystem zu lernen scheint, den Krebs zu „tolerieren“, vor allem im fortgeschrittenen Krebspatienten. Irgendwie bekommt der Krebs – trotz seiner anarchischen und pathologischen Natur – vom lymphatischen System, das eigentlich dafür verantwortlich sein sollte, ihn zu beseitigen, einen gewissen Schutz. Das scheint sich in der Tatsache wiederzuspiegeln, dass einer der ersten Orte der Metastasierung fortgeschrittener Krebs-Erkrankungen sich im lymphatischen Immunsystem selbst findet, in Form von Lymphknoten-Metastasen.

Es gibt zunehmend Beweise dafür, dass zusätzlich zu den Lymphozyten, die zur Zerstörung der eindringenden Organismen (und wahrscheinlich des Krebses) führen, es eine weitere Reihe von Lymphozyten gibt, die den genau gegenteiligen Effekt bewirken. Das bedeutet, dass ihre Interaktion mit spezifischen Antigenen zu einer Unterdrückung der lymphozytären Immunreaktion führt. Diese Lymphozyten werden als regulatorische Lymphozyten bezeichnet. Zahllose Experimente haben gezeigt, dass dieser Stamm von Lymphozyten so konzipiert ist, dass er eine Immunreaktion abschaltet, sobald sie begonnen hat, um unserer eigenen Zellen und Gewebe vor zerstörerischen Lymphozyten zu schützen.

Eine attraktive Theorie² nimmt für sich in Anspruch, dass es in unserem Körper ein Gleichgewicht zwischen den destruktiven und den regulierenden Lymphozyten gibt. Dieses Gleichgewicht stellt sicher, dass unser Immunsystem in Zeiten der Erkrankung mobilisiert wird. Diese Mobilisierung endet jedoch nicht damit, uns selbst, den Wirt, anzugreifen. Interessanterweise

wird derzeit angenommen, dass, wenn es zu wenige regulatorische Zellen gibt, ein Zustand sich entwickelt, der Auto-Immunität genannt wird. Es scheint, dass die regulatorischen Lymphozyten unsere eigenes normales Gewebe gegen ihre aggressiven Cousins puffern. Wenn dieser Puffer vermindert ist, attackieren diese misshandigten Lymphozyten, die normalerweise die Krankheit angreifen, am Ende unser eigenes Gewebe und unsere eigenen Organe.

In letzter Zeit zeigen viele Berichte, dass in Krebspatienten³ die Zahl der regulatorischen Lymphozyten (engl. regs) deutlich erhöht ist. Diese "regs" finden sich sowohl im Blutkreislauf als auch am Ort des Tumors gefunden, und es kann nachgewiesen werden, dass sie der Aktivität der Killer-Lymphozyten entgegenwirken. Diese Tatsachen haben im Feld der Tumorummunologie zu der Hypothese geführt, dass Krebserkrankungen – vor allem solche Krebserkrankungen, die letztlich zunehmend streuen und wachsen – tatsächlich vom regulatorischen Immunsystem geschützt werden. In diesen Fällen wirkt der Puffer zu extensiv, geht zu weit und verhindert das ordnungsgemäße Vernichten von Krebszellen (Abbildung 5).

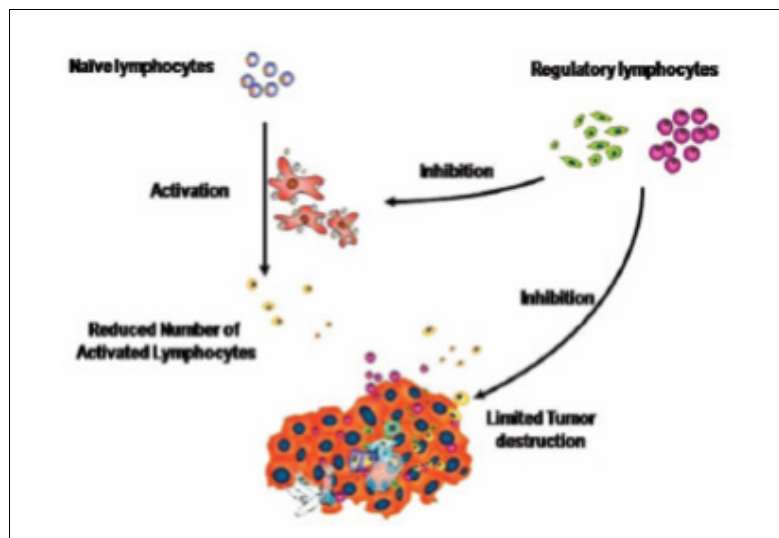


Abb. 5. Regulatorische Lymphozyten können die Fähigkeit der aktivierten Lymphozyten hemmen, Krebs zu zerstören.

(Jeweils links und rechts zu lesen: Naive Lymphozyten; Regulatorische Lymphozyten; Aktivierung der naiven Lymphozyten durch das Krebs-Antigen/Protein; Hemmung der Aktivierung der naiven Lymphozyten. Effekt der Hemmung: Verringerte Anzahl der aktivierten Lymphozyten. Hemmender Effekt der regulatorischen Lymphozyten direkt auf den Krebstumor: Begrenzte Zerstörung des Tumors.)

Lassen Sie uns vor diesem extensiven Hintergrund (und vorausgesetzt, Sie haben es bis hierher geschafft) einen Blick auf einige aktuellen Forschungsprojekte werfen, um danach zu suchen, welches neuestes Wissen es über das Immunsystems und seinen Kampf gegen den Krebs gibt.

Provenge®

Das Provenge®⁴ des Unternehmens Dendreon Corporation (Wirkstoff: sipuleucel-T) hat mit seinem Antrag auf Genehmigung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) Schlagzeilen gemacht. Diese Behandlungsmethode betrifft das Kennzeichnen der myeloiden Zellen im Blutkreislauf und deren Umwandeln in Antigen-präsentierende Zellen. Erinnern Sie sich, unsere myeloiden Zellen sind diejenigen, die selbst nichts gegen die Invasion der Viren tun können, aber fähig sind, die infizierten Zellen zu „sammeln“ und deren Protein auf die Türschwelle des lymphoiden Immunsystems zu liefern. Unter Anwendung moderner Methoden können diese Antigene im Labor zu Millionen vervielfacht werden.

Der Trick besteht darin, dass diese Zellen vor ihrer Bearbeitung im Labor gekennzeichnet werden, dass sie von einem bestimmten Patienten stammen, und dass sie in denselben Patienten wieder zurückgebracht werden. Dieses Merkmal „personalisiert“ diese Art von Behandlungen, also eine "autologe" Immuntherapie. Sobald diese gekennzeichneten Zellen verfügbar sind, können sie einem Antigen gefüttert werden, das von einer bestimmten Quelle stammt (speziell ein Antigen, von dem man weiß, dass es von einem Krebs stammt). Dann kann es wieder in den Patienten zurückgegeben werden. Theoretisch werden diese APCs, nachdem sie in den Patienten zurückgeführt wurden, das lymphopatische Gewebe und die Lymphknoten finden, wo sie zu den Lymphozyten Kontakt aufnehmen können, die infolgedessen sich vermehren, zirkulieren und den Krebs angreifen (der idealerweise das Antigen enthält, das in die APCs geladen wurde).

Im Fall von Provenge® ist PAP (prostatic acid phosphatase, saure Prostataphosphatase) das vom Patienten entnommene in die APCs infiltrierte Antigen, ein Enzym, das von den Zellen der Prostata produziert wird. Weil Prostatazellen PAP produzieren, wird angenommen, dass Metastasen des Prostatakrebses ebenfalls PAP produzieren. Durch Einbringen von PAP in die APCs und Injektion dieser Zellen in den Krebspatienten wird dem lymphozyten Immunsystem ein Vorsprung gegeben. Weltweit wurden inzwischen viele Variationen dieses Verfahrens untersucht, krebsspezifische Antigene in APCs zu laden.

Provenge® hat vielversprechende Anzeichen von Aktivität gezeigt, einschließlich Anzeichen von (1) Aktivierung der Lymphozyten gegen PAP, (2) Verringerung des PSA und (3) Verlängerung der Lebenszeit um durchschnittlich 4,5 Monate im Vergleich mit der Behandlung der Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom mit Placebos. Provenge® versagte jedoch in seinem primären Versuchsziel und zeigte im Vergleich mit Placebos eine signifikant langsames Wiederauftauchen des Prostatakrebses (Rezidiv/Rückfall). So ist dieses Medikament derzeit kommerziell nicht verfügbar. Daten, die später im Jahr 2008 freigegeben werden, mögen weitere zwingende Beweise für die Wirksamkeit von Provenge liefern, obwohl diese Daten erst abzuwarten bleiben. Wichtig ist jedoch, dass wie bei vielen Immuntherapien dieser Art die Nebenwirkungen minimal waren, vor allem im Vergleich mit etablierten Behandlungsmethoden wie Chemotherapie.

GVAX®

Wie bereits früher erwähnt, ist das Antigen (Protein) das Ziel, gegen das sich die Immunreaktion richtet. Forscher im Bereich der Krebsimpfungen haben lange Zeit versucht, Krebs-Antigen – sogenanntes "Tumor-assoziiertes Antigen" – zu isolieren und dieses Antigen als Impfstoff gegen Krebs zu nutzen. Ein anderes, ehrgeizigeres Mittel, ein Krebs-Antigen als Impfstoff bereitzustellen, ist, tatsächliche Krebszellen dafür zu nehmen, das Potenzial der Zellen, sich zu vermehren, durch Bestrahlung unmöglich zu machen und dann diese Zellen als Krebs-Impfstoff zu benutzen, ganz ähnlich wie früher die viralen Impfungen.

GVAX^{®5}, hergestellt von Cell GeneSys, Inc., ist ein Beispiel für diesen Ansatz. Weitere dieser Krebszellen sind technisch so bearbeitet worden, dass sie ein Molekül namens GM-CSF produzieren. GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonien stimulierender Faktor) ist ein machtvolles Immun-Molekül, das in diesem Fall für das Immunsystem als Signal dient, ähnlich dem „Komm-und-fang-mich“-Spiel (wobei „mich“ die Krebszellen sind). Da Zellen eine riesige Zahl von Antigenen exprimieren können, mögen ganze Zellen besser brauchbar sein als individuelle Proteine.

GVAX® ist nicht personalisiert. Es ist eine Kombination von zwei Zelllinien (LNCaP und PC-3), die im Labor entwickelt, aber ursprünglich aus menschlichem Prostatakrebs isoliert wurden. Während also diese zelluläre Impfung Prostatakrebs injiziert und die dadurch ausgelöste Immunreaktion sich gegen den Prostatakrebs richten soll, mögen die im Labor gezüchteten Zellen nicht genau dem Krebs des Patienten entsprechen.

Frühe Studien haben einige Erfolge gezeigt, so dass GVAX[®] nun in die Studienphase III eintritt, in der sorgfältig seine Wirksamkeit bestimmt wird. Ergebnisse, die 2007 im Rahmen einer Tagung zum Prostatakrebs berichtet wurden, zeigten sehr beeindruckende Resultate, einschließlich signifikanter Rückgänge in Serum-PSA, wenn GVAX[®] mit Anti-CTLA4-Antikörpern⁶ kombiniert wurde (was nachfolgen diskutiert wird).

Wie bei allen Prüfungen von Krebs-Immuntherapien und Krebs-Impfstoffen haben die Patienten, die im Rahmen dieser Versuche damit behandelt werden, hormonrefraktären (d. h. androgenunabhängigen) metastasierten Prostatakrebs.

Anti-CTLA4 Antikörper

Wir wissen nun, dass Antigen die Grundlage für alle Impfungen ist, also auch für Krebs-Impfstoffe, und dass Antigen notwendig ist, um eine lymphoide oder lymphatische Reaktion auszulösen – die einzige Reaktion, die Krebszellen in unserem Körper töten kann. Wenn wir das Antigen finden und isolieren können, das in dem Krebs ist und nicht in irgendeiner anderen Zelle, dann sollten wir in der Lage sein, gegen Krebs zu impfen. Das Problem ist, dass auf diese Weise sehr wenig solchen krebsspezifischen Antigene gefunden wurde. Also müssen wir, wie bei den Provenge[®]-Studien, versuchen, gegen das Antigen zu impfen, das für uns normal sein könnte.

Aber erinnern Sie sich, neben den Lymphozyten, die dazu bestimmt sind, unerwünschte Zellen zu töten, haben wir anscheinend eine zweite Art von Lymphozyten, die regulatorischen Lymphozyten (die "regs"), die zum Schutz der Zellen dienen, die wir brauchen, um das Immunsystem sich allein überlassen zu können. So dachten sich die Krebs-Immunologen "Was ist, wenn wir die regulatorischen Lymphozyten unterdrücken?". Durch die Reduzierung der Wirksamkeit der „regs“ und damit des Puffers gegen die destruktiven Lymphozyten wird das Immunsystem vielleicht aufhören, den Krebs zu tolerieren, und ihn sofort angreifen.

Besser noch, vielleicht sollten wir die Antigen-basierte Impfung mit regulatorischen Lymphozyten kombinieren, um *gleichzeitig* die Therapie zu vereinfachen.

Es wurden mehrere Ansätze entwickelt, um diesen letzten Teil zu vervollständigen, die Reduzierung der regulatorischen Lymphozyten. Ein Ansatz ist ein monoklonaler Antikörper gegen ein Molekül namens CTLA4 oder zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4)⁷. Dieser Antikörper blockiert das Molekül in den regulatorischen Lymphozyten, das die Krebstoleranz vermittelt, und verringert so die Wirkung von „regs“.

Erinnern Sie sich, dass die Verringerung der Aktivität oder der Anzahl der regulatorischen Lymphozyten einen drastischen nachteiligen Effekt haben kann, weil die regulatorischen Lymphozyten uns vor unseren eigenen Killer-Lymphozyten schützen. In früheren Studien schien ein Anti-CTLA4 Antikörper (MDX-010 der MEDAREX, Inc., auch „ipilimumab“ genannt) die Wirksamkeit einer Eierstock-Krebsimpfung zu steigern, angeblich durch eine Verringerung der Aktivität der regulatorischen Zellen. Derselbe Antikörper wurde zusammen mit der GVAX[®] Prostata-Impfung eingesetzt und zeigte positiven Ergebnisse.

Allerdings wurden auch einige Toxizitäten festgestellt.

Weil gezielt eingesetzte regulatorische Lymphozyten die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Krebs zu steigern scheinen, können Sie erwarten, in Zukunft mehr über diese Mittel zu hören, da zur Kombination dieser beiden Behandlungsformen zusätzliche klinische Studien beginnen.

Ontak[®]

Ein weiteres Mittel, durch das die regulatorische Immunität verringert und dadurch die Krebs-Impftherapie gesteigert wird, ist das direkte Abtöten dieser Lymphozyten. Ein Medikament, das in dieser Hinsicht frühzeitig Hoffnung gemacht hat, ist Ontak[®] (denileukin diftitox von Eisai Pharma). Ontak^{®8} nutzt einen Rezeptors auf der Oberfläche von regulatorischen Zellen,

indem es ein bestimmtes Molekül zu diesem Rezeptor sendet. Ein Bruchstück eines Diphtherie-Toxins ist an dieses Molekül gebunden (eine Art von toxischer Substanz, die durch das Diphtherie-Bakterium produziert wird). Sobald das Molekül die regulatorischen Lymphozyten erreicht, bindet es sich an deren Oberfläche und liefert damit seine toxische Nutzlast.

Dieser Ansatz zielt deshalb auf die Verringerung der Zahl der regulatorischen Zellen (im Gegensatz zu Anti-CTLA4, das lediglich ihre Tätigkeit blockiert). Ontak® hat bei Tieren sehr vielversprechende Ergebnisse gezeigt und wird beim Menschen zur Verringerung der regulatorischen Lymphozyten in metastasiertem Eierstockkrebs, bei Nierenkrebs und beim Melanom (Hautkrebs) eingesetzt.

Seit Ontak® bereits für bestimmte Krebserkrankungen der Lymphozyten (auch bekannt als Lymphome) genehmigt wurde, kann es dauern, bis es als Kombinationstherapie mit Krebsimpfung untersucht werden wird. Sie können jedoch wie beim Anti-CTLA4 Antikörper davon ausgehen, dass Sie in den nächsten paar Jahren mehr über diesen Ansatz hören werden.

Niedrig dosiertes Cyclophosphamid

Interessanterweise hat man seit einigen Jahren festgestellt, dass ein schon lange bekanntes Chemotherapeutikum, Cyclophosphamid (Cytosan®) bei Tieren und Menschen⁹ ebenfalls die Zahl der regulierenden Lymphozyten messbar verringern kann. Allerdings erfolgt die Dezimierung der regulatorischen Zellen nur bei sehr niedriger Dosierung des Medikaments. Bei höheren Dosen kann Cyclophosphamid (Cy) die Anzahl aller Lymphozyten verringern, einschließlich derjenigen, die möglicherweise potenziell beim Vernichten des Krebses mitwirken würden.

Der Grund dafür, dass niedrigdosiertes Cy selektiv regulatorische Zellen töten kann, ist nicht bekannt. Seit Jahrzehnten wurde die volle Dosis Cy zur Behandlung von Lymphomen eingesetzt. Aus irgendeinem Grund scheint es, dass, wenn die Dosis reduziert wird, nur die regulatorischen Zellen auf das Medikament ansprechen, die anderen Lymphozyten dagegen nicht. Die Idee, dass Cy auf diese Weise verwendet werden kann, wurde schon vor rund zwanzig Jahren vorgeschlagen, aber erst jetzt interessiert sich die Forschung für das Konzept. Dies ist weitgehend darauf zurückzuführen, dass regulatorische oder "suppressive" Lymphozyten – einst als Phantome durch wissenschaftliche Forschung nicht unterstützt – sich als wichtige Modulatoren der Immunaktivität erwiesen haben. Die wahrgenommene Notwendigkeit, die Aktivität oder die Anzahl dieser Zellen zu verringern, hat bis zu einem gewissen Grad diese Rolle von Cy in den Forschungskontext zurückgebracht und wird aus diesem Grund gegenwärtig weithin untersucht.

Leukine® (GM-CSF)

Leukine® ist eine für den Menschen gedachte, injizierbare Form des Immun-Moleküls GM-CSF (ein Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierender Faktor). Von GM-CSF ist seit langem bekannt, dass es wichtige Zytokine sind (chemische Botenstoffe zwischen den Immunzellen) und dass sie in den frühen 1990er Jahren zuerst von IMMUNEX Corporation (jetzt Amgen) für den Einsatz bei Knochenmark-Transplantationen produziert wurde.

GM-CSF ist ein sehr starkes Stimulans für das Knochenmark, vor allem für die weißen Blutkörperchen, die aus dem Knochenmark stammen, also myeloide Zellen. Insofern ist es eine ziemlich unspezifische Immuntherapie mit den früher beschriebenen myeloiden Zellen einschließlich Neutrophilen, Monocyten, Makrophagen und dendritischen Zellen (Neuronen), die sich alle nach Leukine®-Injektion in ihrer Anzahl außerordentlich vermehren. Theoretisch mag die Zirkulation einer erhöhten Anzahl dieser Zellen im Körpergewebe die Anwesenheit von Antigenen im lymphoiden System steigern oder die myeloiden Zellen mögen direkt gegen den Krebs aktiv werden. Doch man kennt den Wirkungsmechanismus und seine Effekte nicht, obwohl eine Publikationsserie der Universität von Kalifornien, San Francisco, 29 Patienten mit biochemischen (nur PSA) Rückfällen ihrer Prostatakrebskrankungen

beschreibt, die ausschließlich mit einer Leukine®-Therapie behandelt wurden. Sieben dieser Patienten (24 %) waren fünf Jahre lang ohne Zunahme (progression) ihres Prostatakrebses. Das lässt vermuten, dass bei diesen Patienten die Leukine®-Therapie eine Rolle gespielt haben mag¹⁰.

Anders als die vielen Themen, die bis zu diesem Punkt beschrieben wurden, hatten diese Patienten keine Metastasen. Sie waren androgensensitive Patienten, deren einziges Symptom für einen Rückfall nach der Behandlung ihrer Erkrankung ein Anstieg des PS-Wertes war. Und, die Zytokine-Therapie, obwohl sie auch eine Form von Immuntherapie ist, repräsentiert weder die Impfstrategie, noch ist sie in dem Sinne „aktiv“ wie die oben beschriebenen Therapieformen. Die Verfügbarkeit der Zytokine für die Behandlung des Menschen, beispielsweise als GM-CSF, Interleukin-2 usw. hat jedoch in den vergangenen Jahren dazu geführt, ihre Wirkung an Krebspatienten zu untersuchen.

Kombinationstherapie

In letzter Zeit gab es einiges Interesse an der Kombination der Impftherapie mit anderen gegenwärtig gebräuchlichen Krebstherapieformen. Wie vorstehend erläutert, denken derzeit viele Forscher daran, dass es nötig sein wird, eine Art Regulative-Lymphozyten-Verteidigungsstrategie mit der Krebs-Impfstrategie zu kombinieren, um die Art der erwünschten klinischen Reaktion zu erkennen.

Durch Beibehalten der „personalisierten“ Impftherapie und den Einsatz von Krebsantigenen, die für den individuellen Krebs hochspezifisch sind, scheinen mehrere derzeit laufende Studien Krebsmaterial für die Impfung der Patienten einzusetzen. Beispiele dieses Ansatzes sind besonders häufig in Studien, in denen den Patienten der Krebs chirurgisch entfernt wurde (Ektomie) und die anschließend für das Antigen ihres Krebses vorbereitet bzw. von diesem befreit wurden. Dieses Antigen-Material kann dann in die dendritischen Zellen oder andere das Antigen repräsentierende Zellen eingebracht bzw. dem Patienten mit dem Ziel zurückgegeben werden, eine spezifische Lymphozyten-basierte Reaktion gegen die im Patienten verbliebenen Reste des Krebses auszulösen, die nach der chirurgischen Operation wieder wachsen könnten.

Es wird auch daran gedacht, dass zytotoxische, d. h. zelltötende Behandlungen wie z. B. Chemo- oder Strahlentherapie, die auch Krebs verursachen können, dadurch abgelöst werden könnten, dass Immunzellen wie Antigen-präsentierende Zellen in den zerstörten Krebs injiziert werden, um die in jeder Hinsicht bedeutsame lymphoide Reaktion anzuregen. Dadurch, dass diese Therapieformen die kanzeröse Masse zerstören, können sie die Masse des Tumors verkleinern, mit der das Immunsystem fertig werden muss.

Bostwick Therapeutics plant für 2008 eine Studie, in der die Zytotherapie des kanzerösen Gewebes mit der Injektion der dendritischen Zellen des Patienten in den zytozerstörten Krebs kombiniert wird.

Wenn das Krebsgewebe eingefroren und wieder aufgetaut ist, wird das Antigen aus den Krebszellen freigesetzt und ist dadurch für die Injektion der dendritischen Zellen an deren Platz verfügbar. Diese Behandlungsform wird mit der Verringerung der regulatorischen Lymphozyten kombiniert, mit dem Ziel, das Gleichgewicht zwischen Immunsystem und Krebs zu „kippen“, indem das Antigen des Krebses, so wie es in dem Wirtsorganismus existiert, als Impfstoff verwendet wird.

Notiz des Herausgebers: Siehe auch „Krebs-Zyto-Immuntherapie“ in Insights Februar 2006.

Schlussfolgerung

Der Schlüssel für die Entwicklung von Immuntherapieformen, die geeignet sind, aggressive, metastasierende Prostatakrebs-Erkrankungen zu attackieren, ist wahrscheinlich die gut überlegte Kombination, das eigene Immunsystem des Patienten zu stimulieren, um Salven von

Lymphozyten gegen den Krebs abzuschließen, während zugleich die Tendenz des Immunsystems vorsichtig verringert wird, die Körpergewebe – einschließlich des Tumors – gegen solche Immunattacken zu schützen.

In jedem Jahr sehen wir eine zunehmende Anzahl wissenschaftlicher Studien sowohl mit Tieren als auch mit Menschen, die vermuten lassen, dass da irgendwo am Horizont eine erfolgreiche Krebs-Immuntherapie zu erwarten ist. Die Attraktivität einer aktiven Krebs-Immuntherapie liegt in der außergewöhnlichen Präzision, die durch ein angepasstes lymphozytes Immunsystem praktiziert werden kann. Wo das Skalpell einen Tumor mit der millimetergenauen Präzision der Klinge und den Fähigkeiten des Chirurgen entfernen und eine Strahlentherapie den Krebs innerhalb eines Spielraums von einem Zentimeter vom gesunden Gewebe entfernt zerstören kann, werden diese Formen der Immuntherapie in der Lage sein, Krebszellen zu entfernen, die direkt neben einer normalen, gesunden Zelle leben.

So besteht nicht nur die Aussicht auf die Möglichkeit der Therapie einer Krebserkrankung, deren Metastasen bereits im ganzen Körper verbreitet sind, sondern auch auf eine, die den Patienten die, insgesamt betrachtet, vielfältigen verletzenden und vergiftenden Formen der gegenwärtigen Krebsbehandlung ersparen, die üblicherweise von Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erlitten werden. Die Feldforschung kommt in dieser Richtung schnell und mit großer Entschlossenheit voran. Wir können alle hoffen, dass diese Entschlossenheit und diese Bemühungen in naher Zukunft das Ergebnis haben werden, das so verzweifelt benötigt wird.

Literatur

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-148.
2. Bopp T, Jonuleit H, Schmitt E. Regulatory T cells – the renaissance of the suppressor T cells. *Annals of Medicine* 2007;39:322-334.
3. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews. Immunology* 2006;6:295-307.
4. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:3089-3094.
5. Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor--secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2007;13:3883-3891.
6. Gerritsen W, Van Den Eertwegh AJ, De Gruijl TD, et al. A dose-escalation trial of GM-CSF-gene transduced allogeneic prostate cancer cellular immunotherapy in combination with fully human anti-CTLA4 antibody (MDX-010, ipilimumab) in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (MHRPC). *ASCO 2007 Prostate Cancer Symposium. Abstract #262. Orlando, FL; 2007.*
7. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Current Opinion in Immunology* 2006;18:206-213.
8. Dannull J, Su Z, Rizzieri D, et al. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115:3623-3633.
9. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector

functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2007;56:641-648.

10. Rini BI, Fong L, Weinberg V, et al. Clinical and immunological characteristics of patients with serologic progression of prostate cancer achieving long-term disease control with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Journal of Urology* 2006;175:2087-2091.

Übersetzung: Dipl. Psych. Dr. Herbert Wettig, D-71229 Leonberg, Obere Burghalde 42, Telefon 07152-27061, e-Mail h.wettig@herbert-wettig.de