

Individualisierte spezifische Immuntherapie beim malignen Melanom

Claus Garbe

Wissenschaftliche Grundlagen

Das maligne Melanom ist in eine Tumorerkrankung mit steigender Inzidenz. Im Stadium der Fernmetastasierung beträgt die mediane Überlebenszeit 9 Monate. Die in Deutschland zugelassenen Substanzen Interferon- und Dacarbazin zeigen jeweils nur bei einem Teil der behandelten Patienten einen klinischen Vorteil. Aufgrund des Fehlens wirksamer Substanzen einerseits und einem rasanten Wissenszuwachs in dem Feld der Immunologie andererseits wurde in den letzten Jahren intensiv versucht spezifische Immuntherapien zu etablieren, zum Beispiel die Vakzinierung mit Peptiden oder Antigen-beladenen dendritischen Zellen. Die Wirksamkeit blieb allerdings bislang deutlich hinter den Erwartungen zurück, obwohl spezifische T-Zellen durch diese Verfahren im Blut der Patienten induziert werden konnten. Jüngeren Erkenntnissen nach scheinen zwei Faktoren hierfür ursächlich zu sein: die durch den Tumor induzierte Unterdrückung einer effektiven Abwehrreaktion einerseits und die Variabilität der Tumorzellen von Patient zu Patient andererseits.

Ziele

Als Ziel hat sich unsere Arbeitsgruppe gesetzt, präklinisch vielversprechende immuntherapeutische Ansätze Patienten in ersten klinischen Studien anzubieten, um so die Entwicklung von wirksamen Immuntherapien voranzubringen. Konzeptionell bedeutend ist die Überzeugung, dass eine hohe Effektivität nur dann möglich ist, wenn individuelle Eigenschaften der Tumorzellen (z.B. das Vorhandensein von Oberflächenstrukturen oder von Mutationen) des jeweiligen Patienten bei der individuellen Therapieplanung berücksichtigt werden, um so eine "maßgeschneiderte" Therapie zu ermöglichen.

Strategie

Drei therapeutische Ansätze werden verfolgt: 1) Die individualisierte Impfung mit mRNA, die für Melanom-spezifische Merkmale kodiert 2) Die Erzeugung einer spezifischen Abwehrreaktion durch direkte Injektion von Interleukin-2 in Tumorgewebe. 3) Die Therapie mit im Labor vermehrten, gegen Melanomzellen gerichteten T-Zellen (sogenannter adoptiver T-Zell-

Transfer) nach Zerstörung des ineffektiven Abwehrsystems durch Chemotherapie.

Der klinische Einsatz im Rahmen von Phase I/II-Studien unter den aktuellen regulatorischen Anforderungen wird ermöglicht durch intensive Netzwerkbildung sowohl zwischen universitären Arbeitsgruppen (z.B. hinsichtlich der Nutzung der GMP-Einheiten zur Herstellung der Prüfsubstanzen), als auch durch Kooperationen mit Industriepartnern.

Individualized specific immunotherapy in malignant melanoma

Even if melanoma-specific T cells can be induced by specific immunotherapy, e.g. by vaccination with peptide-loaded dendritic cells, clinical responses are rare. Two hypotheses may explain the lack of efficiency: 1) tumor-induced tolerance, e.g. mediated by regulatory T cells (Tregs), which prevent the specific cells to attack the tumor and 2) lack of the targeted antigen in the tumor cells either after down-regulation upon therapeutic stress or due to individual differences between patients. Our approach follows the aim to induce clinical responses by addressing these aspects. Three therapeutic strategies are under development: 1. Vaccination with mRNA coding for melanoma-associated antigens after expression anal-

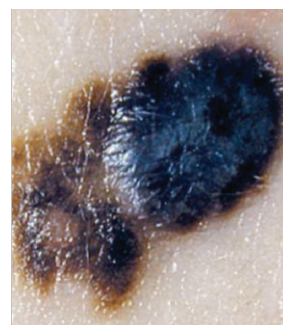


Abb. 1: primäres Melanom der Haut mit typischem Aussehen.

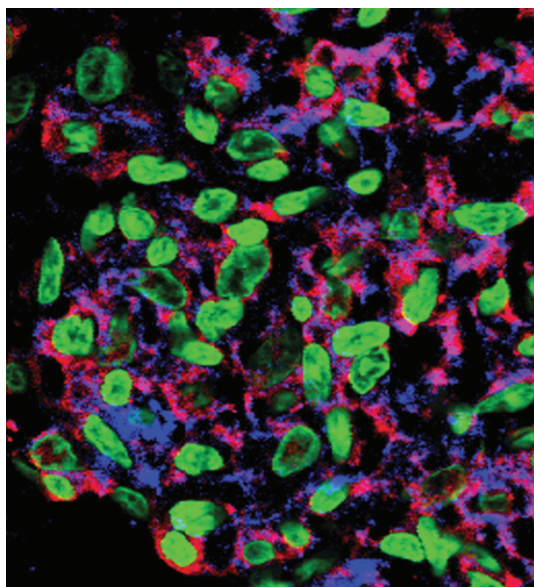


Abb. 2: Immunfluoreszenzuntersuchung zur Analyse der Abwehrzellen nach Interleukin-2 Injektion.

ysis of autologous tumor cells. 2. Induction of systemic immune responses after locally applied intratumoral Interleukin-2 combined with systemic anti-CTLA4-antibodies (ipilimumab). 3. Individualized MHC-II-peptide vaccination in combination with adoptive T-cell transfer after lymphodepletion in malignant melanoma. The translation of these strategies into phase I/II clinical trials under the current regulatory requirements is achieved by creation of a broad network between work groups as well as by cooperations with industrial partners.



Abb. 3: Das Zentrum für Dermatoonkologie Tübingen wurde 2009 von der Deutschen Krebsgesellschaft als Hauttumorzentrum zertifiziert.

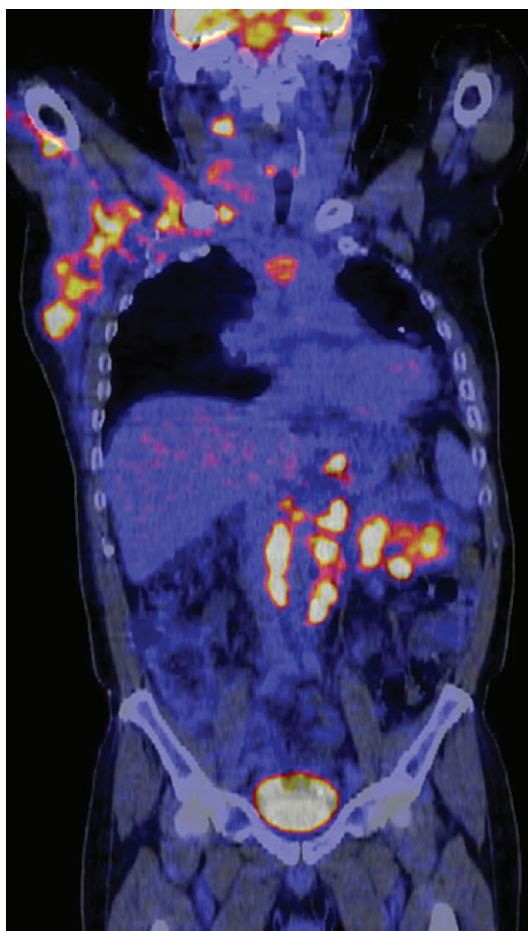


Abb. 4: Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit wird eine modernste Ausbreitungsdiagnostik der Tumorerkrankung ermöglicht. Dargestellt sind Aufnahmen einer PET-CT Untersuchung.

Projektleitung

Prof. Dr. Claus Garbe
Dr. Benjamin Weide

Eberhard Karls Universität Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Zentrum für Dermatoonkologie
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 87110
Fax: 0049/(0)7071/29 5187

claus.garbe@med.uni-tuebingen.de
benjamin.weide@med.uni-tuebingen.de

www.dermonko.de

