

Zusammenfassung

Die Immuntherapie mittels Immun-Checkpoint-Blockade ist neben der Resektion, Radio- und Chemotherapie, Teil des nun regelmäßig genutzten Repertoires der möglichen Behandlungsmodalitäten für viele Krebserkrankungen. Antikörper, die gegen das programmierte Zelltodprotein 1 (Programmed cell death protein 1) gerichtet sind, zeigten zuletzt bei vielen Tumorentitäten bemerkenswerte Behandlungsergebnisse. Allerdings spricht nur ein Teil der Patienten auf eine gegen dieses Oberflächenmolekül gerichtete Immun-Checkpoint-Blockade an. Es ist mittlerweile verstanden, dass diese Patienten durch ein permissives Tumor-Immun-Mikromilieu und eine bereits bestehende Anti-Tumor-Immunität gekennzeichnet sind, die lediglich nicht aktiv ist, aber leicht reaktiviert werden kann. Sogenannte kalte Tumore sind dagegen zumeist primär resistent gegen eine Immun-Checkpoint-Blockade.

Daher werden rational entwickelte Kombinationsimmuntherapien benötigt, um eine solche primäre Resistenz gegen die Immun-Checkpoint-Blockade und andere immuntherapeutische Ansätze zu überwinden. Hier skizziere ich die Entwicklung eines neuartigen, dreiarmligen Immuntherapieschemas namens TRI-IT. Es besteht aus einer Kombination aus systemischer Immun-Checkpoint-Blockade, einer lokalen Autoimpfung mit TLR-Agonisten, die gegen TLR 3, 7 und 9 gerichtet sind, und einer kombinierten adoptiven Zelltherapie mit lymphokinaktivierten Killerzellen, Zytokin-induzierten Killerzellen, V γ 9V δ 2T-Zellen und T-Zellen, die angereichert für solche Klone sind, die patientenindividuell den Tumor spezifisch erkennen.

Zunächst zeige ich, dass eine kombinierte adoptive Zelltherapie mit diesen vier Zelltherapieelementen zu gleichen Teilen synergistisch wirkt und eine vermehrte in-vitro- und in-vivo-Zytotoxizität im Vergleich zur adoptiven Zelltherapie mit den einzelnen Zelltherapieelementen aufweist. Als nächstes zeige ich, dass das vollständige TRI-IT-Protokoll etablierte Tumore in zwei wenig immunogenen Mausmodellen erfolgreich behandelt, zu einer langfristigen Remission bei erfolgreich behandelten Mäusen führt und humorale und zelluläre Antitumorimmunität induziert. Eine Lymphozytendepletion vor der adoptiven Zelltherapie war für die Wirksamkeit von TRI-IT notwendig. Mechanistisch orchestriert TRI-IT eine breite Anti-Tumor-Immunantwort mit einer erhöhten Infiltration von Effektorzellen in den Tumor, lokaler Aktivierung der angeborenen und adaptiven Immunität und Veränderungen der peripheren Zytokinsignatur. Die lokale Injektion eines Tumors mit den drei TLR-Agonisten als elementarer Bestandteil von TRI-IT führte zu einer Remission beider Tumoren in Tieren,

die zwei Tumore trugen. Dieser Befund weist auf abkopale Effekte hin. Schließlich wurde die Wirksamkeit von TRI-IT in Lymphommodellen, autologen humanisierten, von Patienten abgeleiteten Lungenkrebsmodellen und einem autochthonen und orthotopen Lungenkrebsmodell bestätigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass TRI-IT eine gut charakterisierte neuartige Kombinationsimmuntherapie ist, die zukünftig auch in Patienten evaluiert werden könnte. Hervorzuheben ist, dass keiner der Bestandteile von TRI-IT eine Kenntnis über mögliche Zielepitope auf patientenindividuellen Tumoren voraussetzt und TRI-IT damit universell einsetzbar sein könnte.