

SONDERDRUCK
aus

1 | 2023

VBio

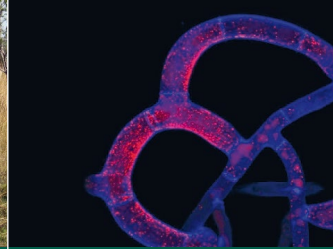
Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



ARTENSCHUTZ
Hilfe für den
Wanderalbatros



ENTOMOLOGIE
Struktur von
Termitenstaaten



MYKOLOGIE
Räuberische Pilze

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT

**Kampf
der Zellen**



Mit Hilfe der körpereigenen Abwehr gegen Krebs Kampf der Zellen

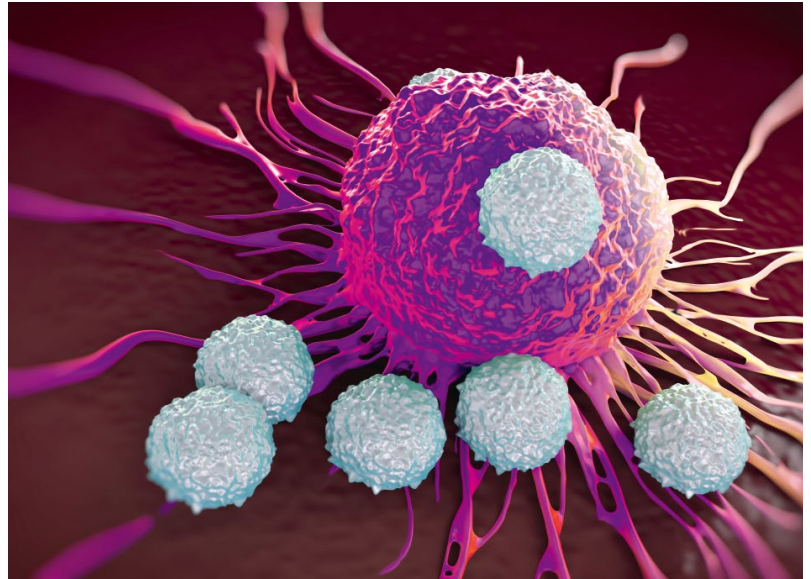
PHILIPP IVANYI

Kann unser Immunsystem gegen Krebs vorgehen? Diese Frage stellen sich Wissenschaftler und Ärzte schon lange. Das Problem: Krebszellen nutzen verschiedenste Mechanismen, um einer Erfassung und Bekämpfung durch die körpereigene Abwehr zu entgehen. Dennoch ist es in den vergangenen Jahren gelungen, medikamentöse Therapieansätze zu entwickeln, die unser Immunsystem so unterstützen, dass es Krebszellen erfolgreich bekämpfen kann. Doch wie genau funktionieren diese immunonkologischen Ansätze, die sich mittlerweile zu einem neuen Standard in der Krebstherapie entwickelt haben?

Jährlich erkranken fast eine halbe Million Menschen in Deutschland neu an Krebs. Mit etwa 230.000 Todesfällen pro Jahr stellt Krebs dabei die zweithäufigste Todesursache dar [1]. Doch damit nicht genug: Eine Krebserkrankung ist mit großen körperlichen und psychischen Belastungen für die Patienten und deren Angehörige verbunden. Schmerzen, schwere Nebenwirkungen der Therapie, Einschränkungen im Alltag und Todesangst begleiten viele Krebspatienten durch den Alltag. Dabei entsteht Krebs durch körpereigene Zellen. Durch die Anhäufung multipler genetischer Veränderungen (Mutationen) werden aus normalen Zellen Tumorzellen, die sich unkontrolliert vermehren und dabei in gesundes Gewebe eindringen und dieses zerstören [2]. Außerdem umgehen Krebszellen die Mechanismen des Körpers, die normalerweise dafür sorgen, dass entartete Zellen absterben und keinen Schaden im Körper anrichten. Zu diesen Vorgängen gehört auch unsere Immunabwehr.

Unser Immunsystem: (K)eine Waffe gegen Krebs?

In erster Linie besteht die Aufgabe unseres Immunsystems darin, den Körper vor Krankheitserregern – also körperfremden Zellen – zu schützen. Darüber hinaus erkennt das Immunsystem jedoch auch beschädigte körpereigene Zellen, sofern diese über Merkmale verfügen, die auf eine



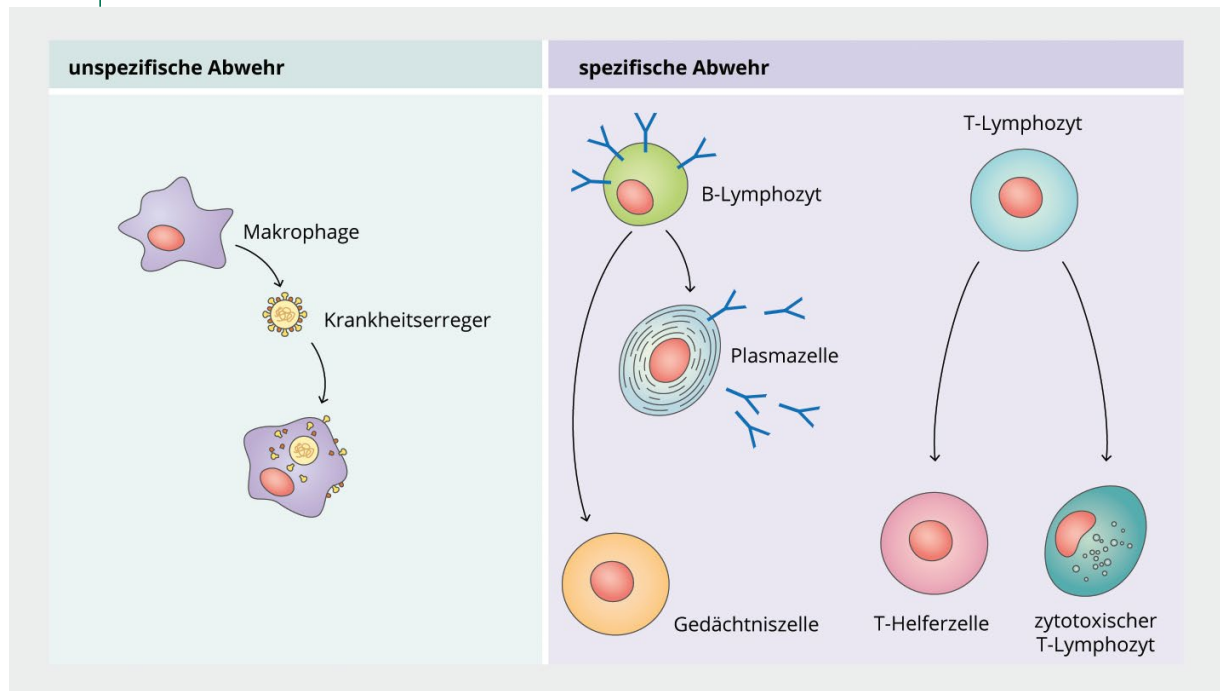
Eine Krebszelle wird von zytotoxischen T-Zellen angegriffen. Bild: iStock-486570034.

gestörte Zellfunktion hinweisen. Dabei kann zwischen zwei Arten der zellulären Immunantwort unterschieden werden: unspezifische und spezifische Immunantwort (siehe Abbildung 1) [3].

Die unspezifische Immunantwort bildet einen ersten Abwehrmechanismus gegen in den Körper eingedrungene pathogene Mikroorganismen wie Bakterien oder Viren und Fremdzellen. Die wichtigsten Immunzellen hierbei sind ► Makrophagen und deren Vorläuferzellen, die Monozyten, welche frei im Kreislaufsystem beweglich sind und Bakterien, Viren und Tumorzellen durch Phagozytose aufnehmen können. Bei der Phagozytose werden die aufzunehmenden Strukturen durch die Zellmembran der Makrophagen umschlossen. Durch anschließende Verschmelzung dieses Phagosoms mit enzymbeladenen Zellorganellen, den Lysosomen, entsteht ein Phagolysosom, in dem potenzielle Krankheitserreger durch die lysosomalen Enzyme abgebaut werden. Auch nicht-phagozytische Zellen, die natürlichen Killerzellen, führen einen Abbau ihrer Zielzellen herbei. Sie sind außerdem auch an der spezifischen Immunantwort beteiligt [3]. Dabei handelt es sich um eine erworbene Immunreaktion, die gegen Oberflächenproteine (► Antigene) gerichtet ist. Neben den ► dendritischen Zellen sind in erster Linie T- und B-Lymphozyten die zentralen Akteure der spezifischen Immunantwort [3].

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 50 erklärt.

ABB. 1 | UNSPEZIFISCHE UND SPEZIFISCHE IMMUNABWEHR



Makrophagen machen Krankheitserreger unschädlich, indem sie sie phagozytieren und abbauen. B-Lymphozyten differenzieren nach Antigenkontakt in Antikörper-produzierende Plasmazellen und Gedächtniszellen, aus denen bei erneutem Kontakt mit dem entsprechenden Antigen neue Plasmazellen entstehen können. Zytotoxische T-Zellen bekämpfen infizierte und entartete Körperzellen, während T-Helferzellen regulatorische Funktionen wahrnehmen.

► B-Lymphozyten sind für das immunologische Gedächtnis zuständig: Ein Teil der B-Lymphozyten entwickelt sich zu langlebigen Gedächtniszellen. Neben B-Gedächtniszellen können allerdings auch ► T-Lymphozyten Gedächtniszellen ausbilden. Der andere Teil der B-Lymphozyten bildet Plasmazellen, die spezifische Antikörper synthetisieren und freisetzen. Antikörper sind gegen eine Teilstruktur eines Antigens (Epitop) gerichtet und lösen durch ihre Bindung daran eine Reaktion des Immunsystems aus [3].

Eine aktivere Rolle bei der Bekämpfung von Krankheitserregern oder veränderten körpereigenen Zellen kommt den T-Zellen zu: Zytotoxische T-Lymphozyten können direkt gegen die zu beseitigenden Zellen vorgehen.

Hierzu müssen die T-Lymphozyten jedoch zuerst über zwei verschiedene Signale aktiviert werden. Das erste Signal ist die Antigenerkennung, bei der der T-Zell-Rezeptor (TCR) ein Antigen bindet, das von einer antigenpräsentierenden Zelle (APC) gemeinsam mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) präsentiert wird. Ein zweites Signal ist die Kostimulation über die Bindung eines weiteren Oberflächenproteins der APC (B7) an den CD28-Rezeptor der T-Zelle [4, 5]. Aktive zytotoxische T-Zellen schütten bestimmte Proteine aus, die zum Zerfall (Lyse) der Zielzellen führen. Alternativ können zytotoxische T-Zellen durch ihre Bindung an bestimmte Rezeptoren der zu beseitigenden Zelle deren programmierten Zelltod (Apoptose) herbeiführen. Eine weitere Klasse von T-Zellen, die sogenannten T-Helferzellen, spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung von B-Lymphozyten und Makrophagen [5].

Wie erkennt unser Immunsystem veränderte Zellen wie etwa Tumorzellen, wenn diese doch aus körpereigenen Proteinen entstehen? Die Zellen des Immunsystems – allen voran die zytotoxischen T-Lymphozyten – sind zur Identifizierung veränderter Zellen darauf angewiesen, dass letztere sich durch ein hinsichtlich der Antigenausstattung modifiziertes Oberflächenprofil von gesunden körpereigenen Zellen unterscheiden. Krebszellen können dadurch identifiziert werden, dass sie sogenannte Tumorantigene auf ihrer Zelloberfläche präsentieren. Werden diese von den T-Lymphozyten erkannt, vermehrt sich die Population

IN KÜRZE

- Immunonkologische Therapien **helfen unserer körpereigenen Abwehr**, gegen Krebszellen aktiv zu werden, und gehören für viele Krebsarten bereits zum Behandlungsstandard.
- **Immun-Checkpoint-Inhibitoren** stellen eine wichtige Substanzklasse der immunonkologischen Therapeutika dar und setzen in ihrer Wirkweise an den Mechanismen der Regulation von T-Zellen an.
- Weitere immunonkologische Therapieansätze sind **genetisch modifizierte T-Zellen** (CAR-T-Zellen), Zytokine, Impfungen gegen krebsauslösende Viren oder onkolytische Viren.
- Die Immunonkologie entwickelt sich **ständig weiter**: Neue Targets für die bestehenden Therapien werden entwickelt oder Wirkstoffe zur **Erzielung synergistischer Effekte** kombiniert.

der T-Zellen, die auf dieses Antigen spezialisiert sind, und die T-Zellen können die Tumorzellen zerstören. Um einer Erkennung und Bekämpfung durch das Immunsystem zu entgehen, nutzen Tumorzellen oftmals bestimmte ► „Escape-Mechanismen“ [6]. So reduzieren sie beispielsweise die Antigene auf der Zelloberfläche, um unbemerkt zu bleiben. Auch die aktive Blockade der T-Zell-Aktivität ist möglich: Durch die Abgabe bestimmter Botenstoffe inaktivieren Krebszellen die T-Lymphozyten und entgehen so einer Eliminierung. Des Weiteren nutzen Tumorzellen auch die strengen Regulationsmechanismen, denen T-Zellen unterliegen. Diese Immunregulation verhindert eine Autoimmunreaktion, bei der sich die Aktivität der T-Zellen irrtümlich gegen unveränderte körpereigene Zellen richtet. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die sogenannten ► Immun-Checkpoint-Moleküle, die die Aktivierung der T-Lymphozyten unterbinden. Tumorzellen können diesen immunsuppressiven Effekt für sich nutzen, indem sie Moleküle auf ihrer Oberfläche präsentieren, die die Immun-Checkpoints auf den T-Zellen ansprechen. So blockieren sie die von den T-Lymphozyten ausgehende Immunreaktion [6].

T-Zell-gerichtete Immunmodulation als therapeutischer Ansatz

Genau diese von den Tumorzellen ausgeübte Hemmwirkung auf die T-Zellen kann man auch therapeutisch nutzen: Immunonkologische Medikamente greifen nicht direkt die Krebszellen an, sondern sind stattdessen auf die T-Zellen ausgerichtet und blockieren die Signalwege, die die T-Zell-Aktivität hemmen. Das Ergebnis sind reaktivierte T-Lymphozyten, die eine Immunreaktion gegen Krebszellen und somit eine Antitumorwirkung entfalten [7].

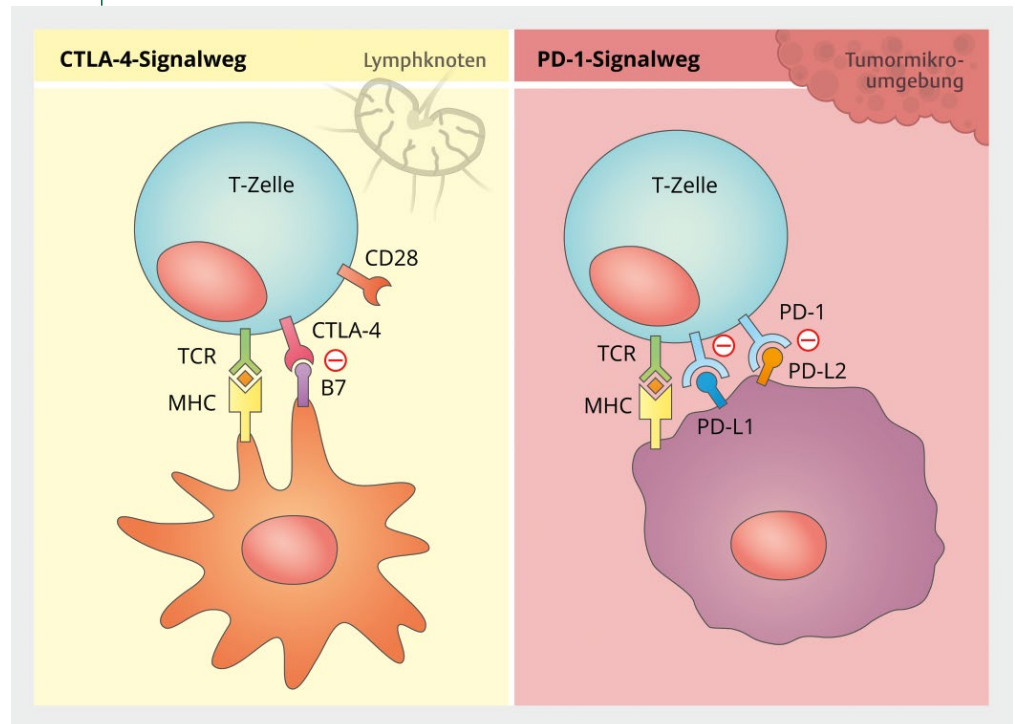
Für die Entdeckung der Immun-Checkpoints, die die Grundlage für die Entwicklung immunonkologischer Medikamente lieferte, wurde im Jahr 2018 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin an die beiden Forscher James Allison und Tasuku Honjo vergeben. Während der US-Amerikaner Allison das Immun-Checkpoint-Molekül CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) erstmalig beschrieb, entdeckte der Japaner Honjo das Protein PD-1 (Programmed Death-1). Beide Oberflächenmoleküle haben sich mittlerweile als wichtige molekulare Ansatzpunkte für die Immunonkologie erwiesen und zur Entwicklung entsprechender Krebsmedikamente ge-

führt, die von den zugehörigen Signalwegen und deren Einfluss auf die T-Zell-Aktivität Gebrauch machen. Im Folgenden gehen wir daher näher auf die Funktion von CTLA-1 und PD-1 ein (Abbildung 2).

Der CTLA-4-Signalweg spielt bereits früh in der Aktivierung der T-Zellen eine Rolle. Diese befinden sich zu diesem Zeitpunkt noch in den Lymphknoten. Wie zuvor beschrieben ist es zur vollständigen Aktivierung der T-Lymphozyten notwendig, dass diese neben der Antigenerkennung auch eine Kostimulation durch die Bindung des Oberflächenproteins B7 am Rezeptor CD28 erfahren. Diesem Vorgang wirkt das Molekül CTLA-4 entgegen, denn es macht den B7-Molekülen Konkurrenz und bindet mit einer viel höheren Affinität an CD28. Somit hemmt CTLA-4 die Aktivität der T-Zellen [8]. Doch was bedeutet das für eine Krebstherapie? Therapeutisch kann man sich diesen Signalweg zunutze machen, indem man CTLA-4 blockiert und dadurch dessen Inaktivierungswirkung auf die T-Zellen hemmt. Hierfür kommen Antikörper gegen CTLA-4 zum Einsatz. Diese binden das Molekül, welches dann nicht mehr mit B7 um die CD28-Rezeptoren konkurrieren kann. In der Folge geht die inhibitorische Wirkung von CTLA-4 verloren und die Immunantwort bleibt erhalten [7].

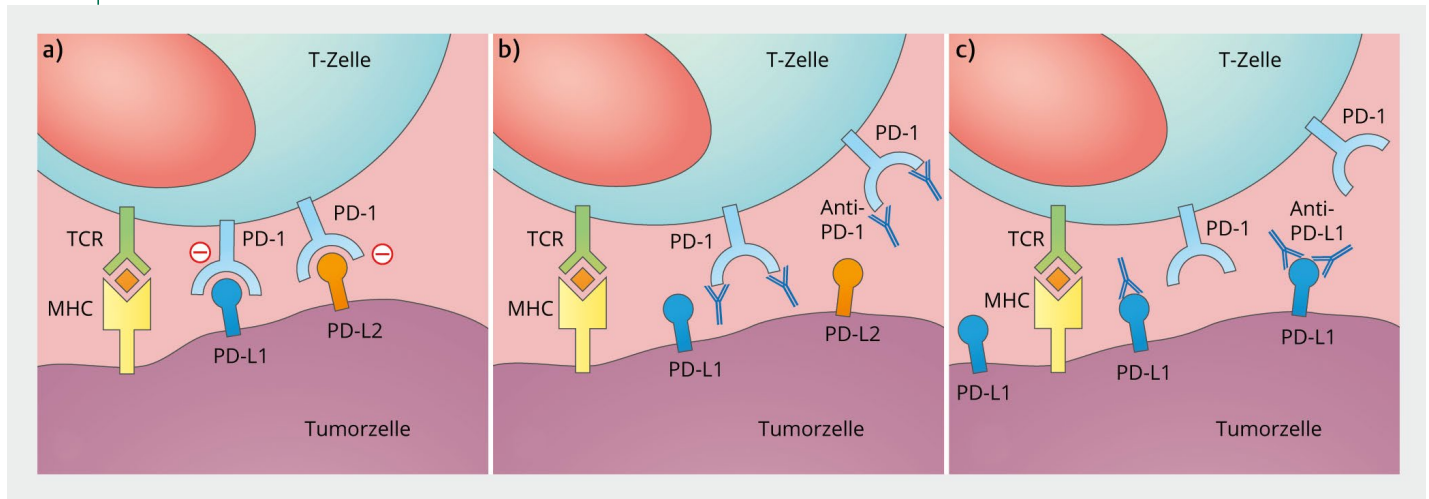
Das Molekül PD-1 ist erst zu einem späteren Zeitpunkt der Immunantwort von Bedeutung und kommt dort zum Tragen, wo bereits aktive T-Zellen auf Tumorzellen treffen:

ABB. 2 | IMMUN-CHECKPOINT-MOLEKÜLE



Die Immun-Checkpoint-Moleküle CTLA-4 und PD-1 befinden sich auf der Oberfläche von T-Zellen und spielen eine Rolle zu verschiedenen Zeitpunkten der T-Zellreifung: CTLA-4, wenn die T-Zelle im Lymphknoten auf eine antigenpräsentierende Zelle trifft, und PD-1, wenn die bereits aktivierte T-Zelle in der Tumormikroumgebung auf eine Krebszelle trifft. Details siehe Text.

ABB. 3 | WIRKWEISE VON ANTIKÖRPERN ALS IMMUN-CHECKPOINT-INHIBITOREN



a) Aktiver PD-1-Signalweg hemmt Aktivierung der T-Zellen. b) Antikörper gegen PD-1 (Anti-PD-1) inhibieren den PD-1-Signalweg. c) Inhibierung des PD-1-Signalwegs über Anti-PD-L1.

in der Mikroumgebung des Tumors. Die Oberfläche der T-Lymphozyten trägt das Protein PD-1, einen Rezeptor, der für die Inhibierung der T-Zell-Aktivität verantwortlich ist. Um seine hemmende Wirkung zu entfalten, muss PD-1 an seinen Liganden PD-L1 oder PD-L2 (Programmed Death Ligand 1 oder 2) binden. Dabei ist PD-L1 der wichtigste Ligand für PD-1; PD-L2 ist derzeit weniger gut erforscht. PD-L1 findet sich auf der Oberfläche vieler Zellen, jedoch in besonders großem Maße auf vielen Tumorzellen. Diese nutzen so den PD-1-Signalweg, um einer Immunreaktion zu entgehen: Nach Bindung des Liganden PD-L1 an den Rezeptor PD-1 wird eine Signalkaskade innerhalb der T-Zellen in Gang gesetzt, die dazu führt, dass die Aktivität der T-Lymphozyten reduziert wird [8].

Die Zellen vieler Krebsarten weisen erhöhte PD-L1-Level auf und sind daher besonders für eine am PD-1-Signalweg ansetzende immunonkologische Therapie geeignet. Dabei bietet die Signalkaskade zwei verschiedene Angriffspunkte (Abbildung 3): Zum einen können Antikörper zum Einsatz kommen, die direkt gegen den PD-1-Rezeptor gerichtet sind. Diese Anti-PD-1-Antikörper werden eingesetzt, um beispielsweise Melanome, Plattenepithelkarzinome, Hodgkin-Lymphome oder Urothelkarzinome zu behandeln [9]. Eine vergleichbare Wirkung auf die Signalkaskade lässt sich jedoch auch erzielen, wenn der Antikörper den PD-1-Liganden PD-L1 als Zielstruktur hat (Anti-PD-L1). Dieser Ansatz hat sich ebenfalls für die Behandlung diverser Krebsarten als wirksam erwiesen. Dazu gehören Lungen- und Nierenkrebs, aber auch seltene Krebsarten wie etwa das Merkelzellkarzinom, eine seltene Form von Hautkrebs [9].

Die beschriebenen Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 und PD-L1 sind anschauliche Beispiele dafür, wie durch gezielte Modulation der immunregulatorischen Signalwege eine Antitumorwirkung durch unser körpereigenes

Immunsystem stimuliert werden kann. Doch hier endet die Entwicklung der immunonkologischen Therapieansätze noch lange nicht.

Aktuelle Entwicklungen in der Zelltherapie: Gentechnisch veränderte T-Zellen

Besondere öffentliche Aufmerksamkeit erregte in den vergangenen Jahren ein neuartiges Konzept mit teilweise äußerst spektakulären Therapieerfolgen: Die Therapie mit künstlich veränderten (chimären) Antigenrezeptor-T-Zellen (► CAR-T-Zellen) – besser bekannt als CAR-T-Zell-Therapie. Diese Behandlungsmethode basiert auf einer Therapie mit T-Zellen des Patienten. Allerdings werden diese genetisch verändert, um Krebszellen zielgerichtet erkennen zu können. Wie genau funktioniert das?

In einem ersten Schritt wird dem Krebspatienten Blut entnommen, aus dem die T-Lymphozyten herausgefiltert werden (Leukapherese) (Abbildung 4). Letztere werden dann eingefroren und für den Prozess der genetischen Veränderung an ein Herstellerlabor gesendet. Dort wird das Erbgut der T-Zellen um ein spezielles Gen erweitert. Der Einbau in das Genom der T-Zellen erfolgt dabei meist mit Hilfe eines viralen Vektors (genetisch modifizierter Viruspartikel). Dieses neu integrierte Gen führt dazu, dass die T-Lymphozyten mit einem Rezeptor (chimärer Antigenrezeptor) für ein Tumorantigen ausgestattet werden. Dieses Tumorantigen wird von Krebszellen auf der Zelloberfläche exprimiert, und die CAR-T-Zellen sind nun durch ihren chimären Antigenrezeptor in der Lage, das Tumorantigen zu erkennen. Im Labor des Pharmaunternehmens werden die CAR-T-Zellen dann zunächst vermehrt. Erst wenn eine ausreichende Zellzahl erreicht wurde, werden sie an das behandelnde Klinikum übersendet. Der Patient wird speziell darauf vorbereitet, seine CAR-T-Zellen zu erhalten. Dazu wird eine Chemotherapie durchgeführt, bei

der so viele native T-Zellen wie möglich zerstört werden. Dies ist notwendig, damit die CAR-T-Zellen vom Körper des Patienten aufgenommen werden und sich dort als Zellpopulation etablieren können. Mittels einer Infusion werden dem Patienten nun die CAR-T-Zellen verabreicht. Im Körper des Krebspatienten entfalten sie anschließend ihre immunologische Wirkung und greifen die Krebszellen an. Im Idealfall führt dies zu einer Heilung des Patienten, die darüber hinaus einen nachhaltigen Effekt hat: Die CAR-T-Zellen verbleiben dauerhaft im Körper, vermehren sich und können so langfristig gegen Krebszellen aktiv werden [10].

Eine Wundertherapie also? Leider nein, denn auch die CAR-T-Zelltherapie ist mit einigen Nachteilen behaftet. So kommt es bei dieser Behandlungsmethode zu teilweise schweren Nebenwirkungen [11]. Auch der Produktionsaufwand ist hoch, entsprechend sind mit der Behandlung enorme Kosten verbunden. Nicht immer gelingt die Herstellung der CAR-T-Zellen und nicht in jedem Fall spricht der Patient auf die Behandlung an. Hinzu kommt, dass die CAR-T-Zell-Therapie in ihren Anwendungsgebieten bislang auf bestimmte Krebsarten beschränkt ist. Insbesondere wird sie bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und B-Zell-Lymphomen eingesetzt.

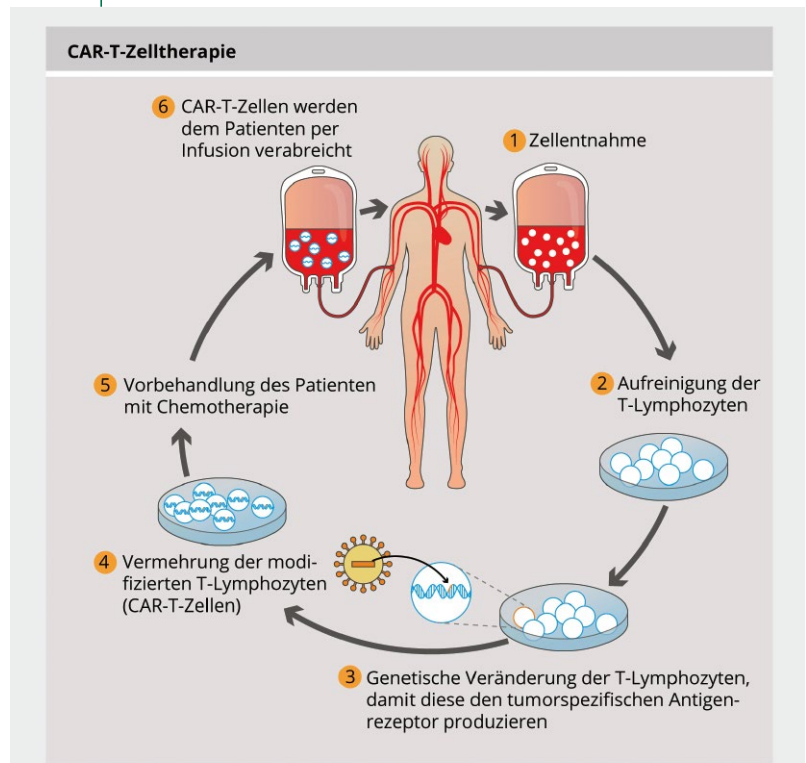
Weitere immunonkologische Therapieoptionen

Neben den bereits vorgestellten Ansätzen gibt es noch viele weitere Behandlungswege im Kampf gegen Krebs, die ebenfalls eine immunologische Wirkweise aufweisen. Eine altbewährte Methode ist es, das Immunsystem durch den Einsatz von Botenstoffen zu aktivieren. Diese ► Zytokine wie Interferone oder Interleukine beeinflussen die Aktivität, Reifung und Vermehrung der Immunzellen. Ihr Einsatz führt zu einer allgemeinen Stimulation der Immunaktivität.

Gerade wenn es um Krebs geht, steht die Prävention im Fokus des Krankheitsgeschehens. Daher wird bereits seit geraumer Zeit an Krebsimpfstoffen geforscht. Leider sind die Forschungserfolge in diesem Bereich bislang eher überschaubar und Krebsimpfstoffe gehören gegenwärtig nicht zur Therapielandschaft. Jedoch ist es gelungen, Impfstoffe gegen krebsauslösende Viren wie etwa das Humane Papilloma-Virus (HPV) zu entwickeln und erfolgreich zu etablieren [12].

Ein weiterer Ansatz der Immunonkologie greift nicht direkt am körpereigenen Immunsystem an, sondern macht sich stattdessen Krankheitserreger zunutze: Die ► onkolytische Virotherapie verwendet Viren, die gezielt Tumorzellen infizieren und abtöten können (onkotrope Viren). Indirekt soll dieser Vorgang zusätzlich das Immunsystem aktivieren, da dieses entsprechend infizierte Zellen erkennt. Bislang handelt es sich bei dieser Therapieform noch um einen eher experimentellen Ansatz; nur ein derartiges Medikament ist bislang zugelassen [13].

ABB. 4 | ABLAUF EINER CAR-T-ZELLTHERAPIE



Weiterentwicklung der immunonkologischen Krebstherapie

Die Immunonkologie ist unverändert ein Bereich aktiver Forschung und somit werden neue Ansatzpunkte und Therapieoptionen in schnellem Tempo entwickelt. Hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Weiterentwicklung bereits etablierter Wirkmechanismen wie der Immun-Checkpoint-Inhibition. Hierzu wurden bereits weitere immunologische Zielstrukturen identifiziert, für die neue Medikamente entwickelt werden.

Eine weitere Option in diesem Bereich ist die Verwendung bispezifischer Antikörper, welche gegen zwei Antigene gerichtet sind. Diese binden dann sowohl an ein Antigen der T-Zelle als auch an ein Tumorantigen und können somit T-Zellen zu den Krebszellen rekrutieren. Dies ermöglicht eine noch gezieltere Immuntherapie. Bispezifische Antikörper können auch eingesetzt werden, um zeitgleich zwei relevante Signalwege zu modulieren und so eine stärkere Antitumorwirkung zu erreichen [14].

Auch bestehen verschiedene Möglichkeiten, die vorhandenen Therapiekonzepte zu kombinieren. Durch die Kombination mehrerer Immun-Checkpoint-Inhibitoren können synergistische Effekte erzielt werden. Ein Beispiel hierfür ist der kombinierte Einsatz von Anti-CTLA-4 und Anti-PD-1. Ebenfalls möglich wäre eine Kombination der immunonkologischen Therapie mit anderen Therapieoptionen wie etwa der Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern.

GLOSSAR

Antigen: Struktur, die die Produktion von Antikörpern auslöst und an die Antikörper und bestimmte Rezeptoren von Lymphozyten binden.

B-Lymphozyten (B-Zellen): Weiße Blutzellen, die sich zu Plasmazellen entwickeln können. Plasmazellen sind in der Lage, Antikörper zu produzieren. B-Lymphozyten können sich außerdem zu Gedächtniszellen spezialisieren und bilden so einen Teil des immunologischen Gedächtnisses.

CAR-T-Zellen: Genetisch veränderte T-Lymphozyten, die mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet sind, der ihnen die Erkennung von Tumorzellen erlaubt.

Dendritische Zellen: Zellen des Immunsystems mit der Hauptfunktion der Antigenerkennung und Antigenpräsentation. Können dadurch eine Immunantwort induzieren.

Escape-Mechanismen: Strategien, die Tumorzellen anwenden, um einer Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen. Dazu gehört die Expression von Krebs-untypischen Oberflächenproteinen und die Aussendung von Signalen, die eine Immunantwort hemmen.

Immun-Checkpoint-Moleküle: Rezeptoren auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems (T-Lymphozyten), die die Immunreaktion regulieren, indem sie die Aktivierung von T-Zellen hemmen oder fördern.

Makrophagen: Auch „Riesenfresszellen“ genannt. Zellen des Immunsystems, die eindringende Mikroorganismen beseitigen, indem sie diese aufnehmen und zersetzen.

Onkolytische Viren: Auch onkotrope Viren genannt. Diese Erreger sind speziell auf Krebszellen ausgerichtet, können diese infizieren und zu deren Absterben führen.

T-Lymphozyten (T-Zellen): Weiße Blutzellen, die der zellulären Immunantwort dienen. Die Reifung dieser Zellen erfolgt im Thymus. Zu den T-Lymphozyten gehören zytotoxische T-Lymphozyten und T-Helferzellen.

Zytokine: Proteine, die als Botenstoffe des Immunsystems agieren. Sie regulieren beispielsweise die Abwehrreaktion der Immunzellen und deren Reifung.

Jedoch spielen immunonkologische Ansätze nicht ausschließlich bei der erstmaligen Bekämpfung von Krebszellen eine Rolle. Sie können auch dazu angewandt werden, nach einer erfolgreichen Chemotherapie die Aufrechterhaltung dieses Therapieerfolges zu sichern. Die Wirksamkeit einer solchen Erhaltungstherapie wurde bereits erfolgreich belegt; ein Antikörper gegen PD-L1 ist inzwischen beim Urothelkarzinom für die Erhaltungstherapie nach Chemotherapie zugelassen. Immunonkologische Therapien, ob als Einzeltherapie oder in Kombination mit anderen Therapien, können dazu beitragen, langfristige Therapieerfolge für Krebspatienten zu sichern.

Zusammenfassung

Immunonkologische Therapien helfen, die körpereigene Immunantwort gezielt auf Tumorzellen auszurichten und Krebserkrankungen zu behandeln. Eine besondere Rolle kommt den zytotoxischen T-Lymphozyten zu, die strengen Regulationsmechanismen unterliegen. Diese Regulation durch Immun-Checkpoints nutzen immunonkologische Wirkstoffe und aktivieren auf diesem Weg die T-Lymphozyten für den Angriff auf Krebszellen. Ein weiterer immunonkologischer Ansatz ist die Zelltherapie, die patienteneigene T-Lymphozyten genetisch modifiziert und so ein gezieltes Erkennen von Krebszellen und deren Bekämpfung ermöglicht. Darüber hinaus bietet die Immunonkologie weitere Möglichkeiten, wie etwa eine allgemeine Immunstimulation über Zytokine, Impfstoffe gegen Krebs oder onkolytische Viren. Die Immunonkologie ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeit und klinischer Entwicklung. Neue Wirkstoffe sowie Kombinationsansätze helfen dabei, die Versorgung von Krebspatienten weiter zu verbessern.

Summary

Battle of the cells: With the help of the body's immune defense against cancer

Immuno-oncological therapies help to direct the body's immune response specifically towards tumour cells. Cytotoxic T lymphocytes which play a crucial role for such therapies are subject to strict regulatory mechanisms. This regulation by immune checkpoints is used by immuno-oncological drugs in order to activate T lymphocytes and allow them to attack cancer cells. Another immuno-oncological approach is cell therapy, where the patient's T lymphocytes are genetically modified to specifically recognize and fight tumour cells. In addition, immuno-oncology offers other options, such as general immune stimulation via cytokines, vaccines against cancer or oncolytic viruses. Immuno-oncology is the subject of intense research and clinical development. New drugs and combination approaches help to further improve the treatment of cancer patients.

Schlagworte

Immunonkologie, Krebstherapie, Immun-Checkpoint-Inhibition, CAR-T-Zell-Therapie

Literatur

- [1] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe, korrigierte Fassung vom 17.08.2020, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=7CE160A96A0EDC8D9F69FCB493162308.2_cid372?__blob=publicationFile. [Zuletzt geprüft am: 02.02.2021].
- [2] Deutsches Krebsforschungszentrum. Krebsentstehung, <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsentstehung.php>. [Zuletzt geprüft am: 11.02.2021].

Verfasst von:

PD Dr. Philipp Ivanyi hat seine medizinische Ausbildung an der Medizinischen Hochschule Hannover, dem Universitätsspital Zürich (Schweiz), dem Dana-Faber Cancer Institute und der Harvard Medical School, Boston, MA (USA) erhalten und dort 2003 mit dem Dr. med. abgeschlossen. Von 2004 bis zur Gegenwart ist er an der Medizinischen Hochschule Hannover in der Forschung tätig. Er ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, interistische Onkologie und Palliativmedizin. Derzeit bekleidet er die Position des Leitenden Oberarztes Onkologie, der Onkologische Ambulanz und Onkologischen Tagesklinik an der Medizinischen Hochschule Hannover. Zusätzlich ist er Sprecher der Immune Cooperative Oncology Group, Comprehensive Cancer Center, Claudia von Schelling Center (CCC-H) sowie der Interdisciplinary Working Group Kidney Cancer, German Cancer Society (IAGN-DKG). Ivanyi forscht an Nieren-Urogenitaltumoren, Kopf-Hals-Tumoren, Weichteilsarkomen, zielgerichteten molekularen und immunonkologischen Therapien und hat auf diesem Gebiet mehr als 80 Publikationen und mehr als 50 klinische Studien (Phase I-IV) begleitet oder auf den Weg gebracht.

Korrespondenz

PD. Dr. Philipp Ivanyi

Email: lvanyi.philipp@mh-hannover.de

- [3] Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V. Immunologie für Jedermann: Unser Immunsystem, <https://das-immunsystem.de/fuer-jedermann/unser-immunsystem/>. [Zuletzt geprüft am: 03.02.2021].
- [4] A. Bernard et al. (2002). The Two-Signal Model Of T-Cell Activation After 30 Years, *Transplantation* 73, S31.
- [5] J. S. Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14, 49.
- [6] G. L. Beatty, W. L. Gladney (2015). Immune Escape Mechanisms as a Guide for Cancer Immunotherapy, *Clinical Cancer Research* 21, 687.
- [7] I. Mellman et al. (2011). Cancer immunotherapy comes of age, *Nature*, 2011, 480, 480.
- [8] E. I. Buchbinder, A. Desai (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition, *American journal of clinical oncology* 39, 98.
- [9] J. Schardt (2020). Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im onkologischen Alltag, *Zeitschrift für Rheumatologie* 79, 809.
- [10] S. Feins et al. (2019). An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer, *American journal of hematology* 94, S3.
- [11] J. N. Brudno, J. N. Kochenderfer (2019). Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management, *Blood reviews* 34, 45.
- [12] T. Enokida et al. (2021). Vaccines for immunoprevention of cancer. *J Clin Invest* 131, e146956.
- [13] M. Mondal et al. (2020). Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother* 16, 2389.
- [12] A. Trabolsi et al. (2019). T Cell-Activating Bispecific Antibodies in Cancer Therapy, *Journal of immunology* 203 (Baltimore, Md.: 1950), 585.

Anzeige



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

Berufsfelder Biologie – hier gibt es den Überblick

Der VBIO hat achtzig spannende Porträts von Biowissenschaftlerinnen und Biowissenschaftlern im Beruf zusammengestellt. Berufsfeldübersichten, Kontaktadressen, Tipps und Internet-Links ergänzen die „Perspektiven“.

Perspektiven – Berufsbilder von und für Biologen und Biowissenschaftler

- Herausgegeben vom VBIO
- 10. überarbeitete Auflage, DIN A5, 256 Seiten, ISBN 978-3-9810923-3-2
- 14,00 Euro (inkl. Versand), 12,00 Euro (VBIO-Mitglieder),
- Direktbestellung über info@vbio.de



www.vbio.de

PERSPEKTIVEN BERUFSFELD BIOLOGIE

