

Entwicklung eines neuartigen B-Zell-basierten Impfstoffes für metastatische solide Tumoren

Projekt

Lana Kandalaft

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass das Immunsystem bei der Kontrolle des Tumorwachstums eine entscheidende Rolle spielt. Tatsächlich haben die bemerkenswerten Ergebnisse, die in den letzten Jahren mit der Einführung von Krebsimmuntherapien und Checkpoint-Inhibitoren erzielt wurden, das Gebiet der Onkologie revolutioniert und das therapeutische Szenario bei vielen Tumorarten grundlegend verändert. Bei Krebsimpfstoffen, einer der verschiedenen Krebsimmuntherapien, die heute verfügbar sind, steht der therapeutische Einsatz eines bestimmten Typs von Immunzellen, sogenannte Antigen-präsentierende Zellen (APZ), im Vordergrund. Die wichtigste physiologische Rolle dieser Zellen besteht darin, pathogenassoziiertes und fremdes Material (sogenannte Antigene) abzufangen und zu erkennen, und anschliessend eine Immunantwort einzuleiten, die darauf abzielt, die antigenhaltige Bedrohung im Wirt zu beseitigen. Angesichts der zentralen Rolle, die die APZ bei der Orchestrierung einer Immunantwort spielen, ist es nicht überraschend, dass dieser Zelltyp seit den Anfängen der modernen Krebsimmuntherapie im Kampf gegen Krebs eingesetzt wird. Anerkannte Ansätze stützten sich bis jetzt auf die Verwendung eines speziellen Typs von APZ, genannt dendritische Zellen (DZ), die lange Zeit als die potentesten APZ im menschlichen Körper angesehen wurden. Obwohl sie sich im Allgemeinen als sicher erwiesen haben und nur sehr milde Nebenwirkungen verursachen, hatten DZ-basierte therapeutische Impfstoffe bisher nur eine begrenzte therapeutische Wirksamkeit. Andererseits zeigt sich zunehmend, dass ein zweiter Typ von APZ, sogenannte B-Zellen, eine valable Alternative mit verschiedenen Vorteilen darstellt. So können B-Zellen in grossen Mengen aus dem menschlichen Körper gewonnen und vervielfacht werden, während sich bei DZ-basierten Impfstoffen die Zellverfügbarkeit oft als limitierender Faktor erweist. Auch sind B-Zellen, im Gegensatz zu DZ, resistent gegen eine funktionale Hemmung, die durch von Tumoren produzierte Faktoren hervorgerufen wird; ein Mechanismus, der die therapeutische Wirksamkeit von DZ oft einschränkt. Mehrere frühere Studien haben zudem gezeigt, dass B-Zellen tatsächlich in der Lage sind, eine starke, krebsspezifische Immunantwort zu induzieren.

Auf der Grundlage dieser kollektiven Erkenntnis konzentriert sich dieses Projekt auf die Entwicklung eines neuartigen therapeutischen Impfstoffs gegen Krebs, der auf B-Zellen basiert. Eines der ersten Ziele besteht darin, B-Zellen so zu verändern, dass sie spezielle Rezeptoren exprimieren. Diese bewirken, nach der Infusion in den Patienten, eine Anhäufung von B-Zellen im Tumor, was entscheidend ist für die Verbesserung ihrer Wirksamkeit gegen ihre Tumorziele und für die Begrenzung von Nebenwirkungen und systemischen Auswirkungen. In einer zweiten Phase werden wir unsere B-Zell-Impfstoff-Formulierung in Verbindung mit Checkpoint-Blockade-Hemmern testen; einer weiteren vielversprechenden Immuntherapie, die einen anderen und komplementären Wirkmechanismus aufweist. Checkpoint-Blockaden sind spezifische Signalwege, welche normalerweise von Tumoren entwickelt werden, um T-Zell-Aktivitäten zu hemmen und so eine Art "Bruch" in der Funktion des Immunsystems und der Anti-Krebs-Eigenschaften auszuüben. Die Kombination dieser beiden Therapien stellt potenziell eine interessante therapeutische Option dar: B-Zellen könnten das Immunsystem (oder genauer gesagt T-Zellen) gegen Tumorziele aktivieren, während eine Checkpoint-Blockade-

Hemmung blockierende "Brüche" der Funktion der T-Zellen beseitigen und das natürliche Antikrebspotenzial dieser Zellen freisetzen könnte.

Dank der Infrastruktur, die am Universitätsspital Lausanne und am Ludwig-Institut (Zweigstelle Lausanne) für translationale Studien zur Verfügung steht, werden wir danach den letzten Teil dieses Projektes in Angriff nehmen können. Dabei werden wir Protokolle und Tests für eine effiziente Produktion unserer B-Zell-Endformulierung in einem GMP-Kontext (Good Manufacturing Practices, gute Herstellungspraxis) entwickeln und somit ihre künftige Anwendung in klinischen Studien und Patiententests ermöglichen. Die Anforderungen für die Erprobung von Zelltherapien an Patienten (gewöhnlich als GMP-Bedingungen bezeichnet) sind natürlich ganz andere und strenger als die Bedingungen in Laboratorien und Tierversuchen. Dieser Schritt ist mit viel Arbeit verbunden: Die Therapieproduktion muss so angepasst werden, dass sie diesen Anforderungen gerecht wird. Die Validierung der Ergebnisse dieses Projektes in einem GMP-Kontext wird den Weg für zukünftige translationale Studien an Krebspatienten ebnen und potentiell dazu beitragen, dass sowohl das therapeutische Szenario als auch die klinischen Ergebnisse vorangebracht werden können.