

Prof.Dr.med. Rudolf Wank,

Immuntherapie Praxis, Immuntherapie Forschungszentrum Immunis e.V
Pettenkoferstraße 8, 80336 München
professor-wank@muenchen-mail.de

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

ich habe die Einladung von Mamazone in das schöne Bozen, der Heimatstadt der Mammazone-Gründerin Frau Goldmann-Posch, gern angenommen. Ich habe die Geburtswehen der Gründung miteerlebt und sehe mit Freude, wieviel guten Rat mamazone den Patientinnen geben kann.

Ich werde Ihnen heute berichten, wie wir in München Immunzellen präparieren, damit sie Krebszellen zerstören können.

Gewinnung und Aktivierung von Immunzellen für die adoptive Immunzelltherapie

Um Immunzellen im Wärmeschrank für den Kampf gegen Krebszellen zu trainieren, muß man

- a) als erstes Immunzellen aus einer Blutprobe oder aus dem Tumorgewebe isolieren.
- b) dann werden Immunzellen mit verschiedenen Zusätzen stimuliert und zusammen mit Nährlösungen in eine Kulturflasche pipettiert.
- c) die Kulturflasche mit den Immunzellen wird eine Woche in einen Wärmeschrank gestellt, der Körpertemperatur, eine bestimmte Luftfeuchtigkeit und eine bestimmte Kohlendioxydkonzentration aufrecht erhalten muß.

Lagerung von aktivierten Immunzellen

Man kann die so „trainierten“ Immunzellen dem Patienten nach einer Woche sofort injizieren. Da man gewöhnlich eine größere Zellmenge präpariert, wird meistens der größere Teil der Zellpräparation eingefroren, bei -120°C aufbewahrt und bei Bedarf wieder aufgetaut. Einfrieren und Auftauen erfordert viel Erfahrung, bei perfekter Durchführung der verschiedenen Schritte sind fast alle aufgetauten Immunzellen lebend und voll leistungsfähig.

Es können verschiedene Immunzellpopulationen injiziert werden

Man kann sich bei der Stimulierung auf einzelne Gruppen der Immunzellen beschränken, z.B. auf dendritische Zellen oder auf T-Killerzellen. In unserer Immunzellpräparation verwenden wir 4 Immunzellpopulationen: Monozyten und dendritische Zellen, die z.B. Material von zerfallenden Krebszellen erarbeiten und diese Information in unserem Zellkultursystem an die zwei weiteren Immunzellpopulationen weitergeben, an Helferzellen und Killerzellen (zytotoxische T Lymphozyten). Die Zellaktivierung außerhalb des Körpers und Zurückgabe in den Patienten wird „Adoptive Immunzelltherapie“ genannt.

Ich werde Ihnen in einem Schema zunächst zeigen, wie Immunzellen aus dem Blut isoliert werden, dann welche Immunzellen bei der adoptiven Immunzelltherapie meistens eingesetzt werden, und was unsere Adoptive Immunzelltherapie von anderen Therapien unterscheidet. Schließlich zeige ich Ihnen die bei unseren Patientinnen mit Brustkrebs erzielte Lebensverlängerung.

1. Bild

Wie alle unsere Zellen werden auch Immunzellen im Knochenmark gebildet. Sie werden in einem bestimmten Reifestadium ins Blut entlassen. Das Knochenmark ist unser Lebensquell und jede Therapie, die das Knochenmark schädigt, muß darauf achten, daß das Knochenmark genügend Zeit bekommt, sich zu erholen.

2. Bild

T Lymphozyten sind rundlicher und etwas kleiner als Informationszellen. Eine Strategie der Adoptiven Immunzelltherapie besteht darin, T Lymphozyten mit Antikörpern im Reagenzglas zu stimulieren. Antikörper sind Eiweißkörperchen, die das Immunsystem z.B. nach einer Impfung produziert. Man kann Antikörper im Reagenzglas produzieren. Häufig wird ein Antikörper zur Aktivierung verwendet, der an dieses schwarze Gebilde von T Lymphozyten bindet, das CD3 genannt wird. Wenn sich ein Antikörper an dieses schwarze Gebilde heftet, wird wie bei einem Stromstoß ein Signal in das Zellinnere gesendet. Ich nenne deswegen dieses Gebilde Aktivierungsantenne. Diese Aktivierungsantenne findet sich auf allen Helfer- und Killer-T Zellen.

Es gibt zwei wichtige Nachteile bei einer Stimulierung über die CD3-Aktivierungsantenne:

a) die T Zellen produzieren zwar viele Botenstoffe, aber sie zerstören Krebszellen nicht

b) die Aktivierungsantenne ist mit diesem grünen Gebilde, der Gehirnantenne verknüpft. Nach Stimulierung der Aktivierungsantenne verschwinden beide Antennen im Zellinneren der T Zellen. Die Killeraktivität gegen Krebszellen kann aber nur über Stimulierung der Gehirnantenne erreichen, wenn die Gehirnantenne durch Kontakt mit den Informationszellen des Krebspatienten den „Tumorschrott“ (=tumorimmunogene Peptide) erfühlen kann.

Es gibt also zwei Zelltypen, die T Zellen über die Gehirnantenne zur Killeraktivität stimulieren können: diese beiden Typen von Informationszellen, Monozyten und dendritische Zellen.

Beide Zelltypen nehmen Tumorzellmaterial auf, verarbeiten und präsentieren es. Verarbeitung und Präsentation sind am besten, wenn Informationszellen ebenfalls stimuliert werden.

Wir stehen also vor einem Problem: wenn wir T Zellen über die CD3-Struktur stimulieren, damit sie Informationszellen zu mehr Information stimulieren, verschwindet bei der T Zelle der Komplex aus Aktivierungsantenne und Gehirnantenne im Zellinneren, d.h. die CD3-aktivierten T Zellen können die Information über den Tumor nicht erkennen.

Wir haben eine einfache Lösung für das Problem gefunden, und das sehen sie auf dem nächsten Bild.

3. Bild

Nach der Isolierung von Immunzellen aus dem Blut in einem Reagenzglas geben wir die Immunzellen in eine Flasche, die den CD3-Antikörper enthält. Nun werden alle T-Zellen über die Aktivierungsantenne stimuliert. Gehirn- und Aktivierungsantenne wandern zwar in das Zellinnere, aber die Informationszellen, nämlich Monozyten und dendritische Zellen, werden stimuliert.

Unser neuer Trick ist die erneute Zugabe von nicht-stimulierten T-Zellen, bei denen die Gehirnantenne nicht in das Zellinnere eingezogen wurde.

Wir nennen diese Aktivierung über eine Kaskade Kaskadenprägung, im englischen cascade priming (CAPRI), das entstandene Gemisch CAPRI Zellen. CAPRI Zellen haben eine hohe Killeraktivität.

4. Bild

Wir haben aber noch eine zwei weitere wichtige Entdeckungen gemacht.

Sie sehen hier ein elektronmikroskopisches Bild eines Monozyten, der Information an eine T-Zelle weitergibt.

- a) die wichtigsten Informantionszellen über das Tumorgeschehen sind Monozyten
- b) eine optimale Zerstörung der Krebszellen wird nicht durch Killerzellen allein erzielt, sondern durch das Zusammenwirken von T Helfer, T-Killerzellen, Monozyten und dendritischen Zellen

5. Bild

Sie sehen im oberen Abschnitt einen dichten Rasen von Tumorzellen, auf den wir CAPRI Zellen gesät haben Nach 24h sind fast alle Tumorzellen zerstört, die einzelnen Zellen sind Immunzellen. Diese Zerstörung haben wir nur mit CAPRI Zellen gesehen, nicht mit CD3-aktivierten Immunzellen.

6. Bild

Dieses Bild zeigt, wieviele Patientinnen eine längere Lebenserwartung haben, die zusätzlich zur konventionellen Chemo- und Bestrahlungstherapie CAPRI Zellen erhalten haben. Die Patientinnen haben über Jahre regelmäßig CAPRI Zellen zunächst 2-3x per Woche erhalten, nach 6 Monaten 1 x pro Woche, später ca alle 3-4 Wochen. Verglichen haben wir mit Patientinnen aus dem Register des Tumorzentrums München, die Chemo- und Bestrahlungstherapien ohne CAPRI Zellen erhalten haben.

Zu bedenken ist, daß diese Patientinnen hatten bereits Lymphknotenbefall und verschiedene Fernmetastasen (in Lunge, Leber oder Knochen), als sie zu uns

kamen. Mit CAPRI Zelltherapie haben etwa 65% der Patientinnen nach 60 Monaten gelebt, Patientinnen des Tumorzentrums ohne CAPRI Zelltherapie 22%. Wir wissen nicht, inwiefern Chemotherapie oder Bestrahlung die Aktion der CAPRI Zellen unterstützt haben. Bei einer großen Tumormasse ist es vermutlich von Vorteil, wenn das schnelle Wachstum der Krebszellen angehalten wird, während die CAPRI Zellen die Krebszellzahl reduziert. Andererseits schädigen Chemotherapie und Bestrahlung auch Immunzellen.

Ich möchte zum Schluß darauf hinweisen, daß CAPRI Zellen lebende Zellen sind, die nur vor Ort injiziert werden können. Sie können leider aus diesem Grund und auch aus rechtlichen Gründen nicht verschickt werden
