

„Langzeitverlauf und Immunstatus bei Patienten mit Neuroblastom nach Therapie mit dem Anti-GD2-Antikörper Ch 14.18“ und wird an der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

In den Jahren 1993 – 98 lief bereits eine Studie unter Leitung von Prof. Dr. Rupert Handgretinger bei der 30 am Neuroblastom erkrankte Kinder mit Gabe dieses Antikörpers behandelt wurden. Viele der behandelten Kinder sind mittlerweile gesunde junge Erwachsene. Hier setzt das neue Forschungsprojekt an; drei Personengruppen sollen hierbei untersucht werden:

1. 16 Personen, die an Neuroblastom erkrankt waren und mit dem Antikörper ch14.18 in den Neuziger Jahren behandelt wurden und heute noch leben.
2. Personen, die an Neuroblastom erkrankt waren und nicht mit dem Antikörper ch14.18 behandelt wurden und heute noch leben.
3. Gesunde (nie erkrankte) Kontrollpersonen.

Ließe sich eine Antikörper-Immunsierung bei den damals mit ch14.18 behandelten Personen nachweisen, wäre dies ein großer Schritt auf dem Weg zur Entwicklung einer Art ‚Impfstoffes‘ gegen das Neuroblastom.

Ausgangspunkt der Studie

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle solide Tumor des Kindesalters. Neuroblastomrezidive sind mit einer niedrigen Heilungschance verbunden. Insbesondere der disseminierte Befall und Rezidive bei Stadium-IV-Patienten haben eine schlechte Prognose. Der Verlauf bei Neuroblastompatienten kann jedoch sehr variabel sein. Im Säuglingsalter können Spontanremissionen sogar bei metastasierenden Erkrankungen auftreten. Daher wurden neben Malignom-assoziierten Faktoren auch Wirtsfaktoren bei der Spontanremission diskutiert. Auf der anderen Seite liegt die Rezidivrate des metastasierten Neuroblastoms >60% in 5 Jahren. Nach Rezidiv ist die Prognose ohne neue Therapieverfahren schlecht. In den neunziger Jahren konnte gezeigt werden dass die Anwendung von dem anti-GD2 Antikörper Ch14.18 zu einer Verbesserung der Prognose führt. Inzwischen wurde die Überlegenheit einer Antikörper-basierten Immuntherapie gegenüber Retinsäurederivaten für das Langzeit-Überleben gezeigt (COG). Allerdings ist bislang unklar welche Faktoren hierbei zu einer bleibenden Rezidivfreiheit führen. Dabei könnten Mechanismen des immunologischen Gedächtnisses (zellulär und humoral) eine Rolle spielen. Die Arbeitshypothese dieser Studie besteht in der Annahme, dass die Behandlung der Neuroblastom-Rezidiv-Patienten mit dem Antikörper Ch14.18 eine Immunantwort mit Entstehung eines anhaltenden immunologischen Gedächtnisses gegen Neuroblastom-Antigene ausgelöst hat und dass die dadurch hervorgerufene Immunmodulation zur Rezidivfreiheit beiträgt. In dem vorliegenden Studienprotokoll soll erstmals die Immunantwort der mit Ch14.18 behandelten Patienten gegen Tumor-assoziierte-Antigene mit verschiedenen Methoden untersucht werden. Diese soll dann mit der Immunantwort gesunder gleichaltriger Kontrollpersonen und mit der Immunantwort der nicht mit Ch14.18 behandelten Patienten verglichen werden.

Grundlagen der Immunität gegen Neuroblastomzellen

In frisch isoliertem Tumorgewebe konnten CD4+ T-Helferzellen, CD8+ zytotoxische T-Zellen, und CD56+ NK Zellen als Tumor-infiltrierende-Lymphozyten identifiziert werden. Neuroblastomzellen exprimieren eine Reihe Tumor-assoziiertes Antigene, welche

differenzierte Gewebe physiologischer Weise nicht exprimieren und damit mögliche Zielstrukturen einer Tumor-gerichteten Immunantwort darstellen. Dies sind meist embryonale Antigene, deren Genexpression physiologischerweise in den meisten Geweben postnatal unterdrückt wird und dann in einer Reihe primärer Tumoren hoch exprimiert wird. Dazu gehören Hodenkrebsantigene NY-ESO-1, Melanozyten-assoziierte Antigene MAGE-A1, MAGE-A3 und Survivin, das Onkoprotein MYC-N, die anaplastische-Lymphom-Kinase ALK und das Wilmtumor-Antigen-1. Obwohl sowohl eine Reduktion der HLA-I Expression auf Neuroblastomzellen als auch Defekte des β 2-Mikroglobulins, der TAP1 und TAP2 Transporter beschrieben sind, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, wie Neuroblastomzellen von Antigen-spezifischen T-Zellen und Antikörpern erkannt wurden. Zytotoxische Peptid-spezifische CD8⁺ T-Zellen gegen Epitope aus MYC-N, ALK, NY-ESO1 zeigten *in vitro* gute anti-Neuroblastom gerichtete Funktion. Dies setzt eine ausreichende Präsentation von definierten Peptid-epitopen auf MHC-I der Neuroblastomzellen voraus.

Studienziele

Der Einsatz einer Immuntherapie mittels Ch14.18 Antikörper konnte die Prognose der Patienten mit Stadium IV Neuroblastom verbessern. In der vorliegenden Studie sollen Langzeitüberlebende, die seit 1993 mit Ch14.18 behandelt wurden, nachverfolgt werden und auf eine "Anti-Neuroblastom Immunität" untersucht werden. Als Zielstrukturen werden zum einen Tumorzellen als auch definierte tumorassoziierte Antigene verwendet. Hierbei sollen die erhobenen Ergebnisse mit einer altersgematchten Kontrollgruppe verglichen werden und mit Neuroblastompatienten, welche keine Therapie mit Ch14.18 bekommen haben. Der Einfluss der Therapie auf tumorspezifische Immunreaktionen (Veränderungen in der Häufigkeit spezifischer T-Zellen, Veränderungen der humoralen Immunantwort) soll untersucht werden. Des Weiteren soll der mögliche Einfluss einer induzierten Immunität gegen Tumorassoziierte Antigene auf den klinischen Verlauf beschrieben werden.