

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
	<i>C. Huber, H.-G. Rammensee, T. Wölfel, C. M. Britten</i>	
1.1	Geschichte, aktueller Stand und Perspektiven der Krebsimmuntherapie – 1	
1.2	An wen richtet sich der Leitfaden? – 2	
1.3	Wie ist der Leitfaden aufgebaut? – 3	
2	Erkennungsmechanismen des Immunsystems	5
	<i>H.-G. Rammensee</i>	
2.1	Kann das Immunsystem Krebszellen erkennen – und wenn ja, wie? – 5	
2.1.1	Immuntherapie mit Antikörpern – 5	
2.1.2	Immuntherapie mit T-Zellen – 6	
2.1.3	Immuntherapie mit Natürlichen Killerzellen – 7	
3	Zielstrukturen	9
3.1	Identifizierung von Zielantigenen für Antikörper-Tumorimmuntherapie – 9	
	<i>Ö. Türeci, U. Sahin</i>	
3.1.1	Hintergrund – 9	
3.1.2	Konzeptionelle Grundlage für die Therapie mit monoklonalen Antikörpern – 9	
3.1.3	Anforderungen an Zielstrukturen therapeutischer Antikörper – 10	
3.1.4	Technologien zur Identifizierung von therapeutischen Zielstrukturen – 11	
3.1.5	Validierung von potenziellen Zielstrukturen und der gegen sie gerichteten Antikörper – 12	
3.1.6	Ausblick – 13	
3.2	HLA-Ligandensequenzierung und Genexpressionsanalysen – 14	
	<i>S. Stevanović</i>	
3.2.1	Stand der Technik: HLA-Ligandensequenzierung – 14	
3.2.2	Molekulare Analyse der HLA-Liganden für die Immuntherapie – 16	
3.2.3	Identifizierung tumorassoziiierter T-Zellepitope durch Epitopvorhersage – 17	
3.2.4	Genexpressionsanalysen – 17	
3.3	Identifizierung von T-zellerkannten Antigenen mittels cDNA-Expressionsklonierung – 18	
	<i>T. Wölfel</i>	
3.3.1	T-Zellen erkennen Peptide in Assoziation mit HLA-Molekülen – 19	
3.3.2	Identifizierung von T-zellerkannten Tumor-Antigenen mittels Expressionsklonierung – 19	
3.3.3	Weitere Schritte zur Antigenidentifizierung nach Klonierung antigencodierender cDNA – 20	

3.3.4	Systematik und Qualitätsmerkmale tumorassoziierter Antigene, die vom T-Zellsystem erkannt werden	– 21
3.3.5	Stellenwert der T-zellbasierten cDNA-Expressionsklonierung im Vergleich mit anderen Verfahren	– 22
3.3.6	Individualität der antitumorale T-Zellantwort	– 24
4	Methoden der Krebsimmuntherapie	27
4.1	Antikörpertherapie	– 27
	<i>M. Gramatzki</i>	
4.2	Tumorimpfung	– 37
	<i>G. Schuler</i>	
4.2.1	Einleitung	– 37
4.2.2	Der (lange) Weg zu einer effektiven Tumorstoffimpfung	– 38
4.2.3	Schlussbemerkung	– 43
4.3	Allogene Stammzelltransplantation	– 44
	<i>R. G. Meyer, W. Herr</i>	
4.3.1	Grundlagen und Indikationen	– 44
4.3.2	Aktuelle Herausforderungen in der allogenen HSZT	– 45
4.3.3	Spezifische allogene Zelltherapie	– 45
4.3.4	Ausblick	– 48
4.4	T-Zell-Transfer	– 50
	<i>A. Mackensen</i>	
4.4.1	Methoden zur Selektion und Expansion tumorreaktiver T-Zellen	– 50
4.4.2	Adoptiver Transfer tumorreaktiver T-Zellen	– 50
4.4.3	Zusammenfassung	– 52
4.5	NK-Zelltransfer	– 53
	<i>R. Handgretinger</i>	
4.5.1	Methoden zur Isolierung von NK-Zellen	– 53
4.5.2	Adoptiver Transfer von NK-Zellen	– 54
4.5.3	Zusammenfassung	– 55
4.6	T-Zellrezeptor-Transfer	– 56
	<i>M. Theobald, R.-H. Voss</i>	
5	Immunadjuvantien	61
	<i>U. Sahin, Ö. Türeci</i>	
5.1	Wirkprinzipien von Immunadjuvantien	– 61
5.2	Adjuvantienklassen	– 63
5.2.1	Aluminiumsalze (Wirkmechanismus A, B, E)	– 63
5.2.2	Ölbasierte Adjuvantien und Liposomen (Wirkmechanismus A, B, E)	– 63
5.2.3	Saponine (Wirkmechanismus A, B, E)	– 63
5.2.4	Toll-like-Rezeptor-Liganden (Wirkungsmechanismen E, F)	– 64
5.2.5	Rekombinante Zytokine und monoklonale Antikörper mit Adjuvantieneffekten (Wirkungsmechanismen B, D, F)	– 65
5.3	Klinische Applikation von Adjuvantien	– 65

6	Tumor-Escape-Mechanismen	67
	<i>E. Weidmann, E. Jäger</i>	
6.1	Antigenspezifische T-Zellreaktionen – Hauptakteure der immunologischen Tumorkontrolle? – 67	
6.2	Antigenspezifische T-Zell-Immunität – Aktivierung und Suppression während der Tumorprogression – 68	
6.3	Die Expression von HLA Klasse I – Voraussetzung für eine immunologische Tumorkontrolle – 68	
6.4	Tumorassoziierte Antigene – Expressionsverlust als Immun-Escape-Mechanismus bei soliden Tumoren – 69	
6.5	T-Zell-Anergie – 70	
6.6	Inhibition zytotoxischer T-Zellen durch Liganden, die von Tumorzellen exprimiert werden – 71	
6.7	Zytokine als Mediatoren des Immun-Escape – 71	
6.8	Regulatorische T-Zellen – 71	
6.9	Tumor-Escape durch anti-apoptotische Mechanismen und tumorinduzierte Apoptose von T-Zellen – 72	
6.10	Perspektiven für immuntherapeutische Ansätze durch Inhibition von Tumor-Escape-Mechanismen – 72	
7	Indikationen für Krebsimmuntherapie: Hämoblastosen	77
7.1	Akute myeloische Leukämie – 77	
	<i>U. Keilholz, C. Scheibenbogen</i>	
7.1.1	Chemotherapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) – 77	
7.1.2	Immunsystem und AML – 77	
7.1.3	Immuntherapeutische Ansätze – 78	
7.2	Chronische myeloische Leukämie – 82	
	<i>J. Westermann, A. Pezzutto</i>	
7.2.1	Grundlagen einer Anti-Leukämie-Immunität bei der CML – 82	
7.2.2	Immuntherapie der CML – 85	
7.2.3	Ausblick – 87	
7.3	Myelodysplasie – 90	
	<i>A. Pezzutto, J. Westermann</i>	
7.3.1	Pathogenetische Grundlagen der MDS – 91	
7.3.2	Therapeutische Möglichkeiten bei MDS – 94	
7.4	B-Zell-Lymphome – 100	
	<i>G. Heß, M. Gramatzki, A. Keppler-Hafkemeyer, R. Repp, H. Veelken</i>	
7.4.1	Klassifikation und Standardtherapie – 100	
7.4.2	Antikörpertherapie – 101	
7.4.3	Unspezifische Immunstimulation – 112	
7.4.4	Therapeutische Vakzinierung – 112	
7.4.5	Allogene Blutstammzelltransplantation – 117	
7.4.6	Zusammenfassung – 117	
7.5	T-Zell-Lymphome – 124	
	<i>M. Gramatzki, R. Repp</i>	
7.5.1	Zytokintherapie – 126	
7.5.2	Antikörpertherapie – 126	

	7.5.3	Zelluläre Immuntherapie, Vakzinierung und Knochenmarktransplantation – 128	
	7.5.4	Fazit – 129	
7.6		Kutane Lymphome – 130	
		<i>C. Assaf, S. Gellrich, P. Walden, W. Sterry</i>	
	7.6.1	Therapieprinzipien – 131	
	7.6.2	Unspezifische Immuntherapien – 131	
	7.6.3	Spezifische Immuntherapien – 132	
	7.6.4	Adoptiver Zelltransfer – 133	
	7.6.5	Ausblick – 134	
7.7		Morbus Hodgkin – 134	
		<i>R. Repp</i>	
	7.7.1	Antikörpertherapie – 135	
	7.7.2	Adoptiver Zelltransfer – 138	
	7.7.3	Allogene Stammzelltransplantation – 139	
7.8		Akute lymphatische Leukämie – 141	
		<i>R. Repp</i>	
	7.8.1	Antikörpertherapie – 141	
	7.8.2	Zelluläre Immuntherapie – 144	
	7.8.3	Allogene Stammzelltransplantation – 145	
7.9		Chronisch lymphatische Leukämie – 149	
		<i>R. Repp</i>	
	7.9.1	Antikörpertherapie – 149	
	7.9.2	Tumorimpfung – 154	
	7.9.3	Adoptiver Zelltransfer – 155	
	7.9.4	Allogene Stammzelltransplantation – 156	
	7.9.5	Zusammenfassung – 157	
7.10		Multipl. Myelom – 158	
		<i>H. Bernhard, H. Menzel, C. Peschel</i>	
	7.10.1	Pathoimmunologie des multiplen Myeloms – 158	
	7.10.2	Tumorimpfung – 159	
	7.10.3	Adoptiver Zelltransfer – 161	
	7.10.4	Allogene Stammzelltransplantation – 161	
	7.10.5	Antikörpertherapie – 163	
	7.10.6	Immunologisch aktive Substanzen – 164	
8		Indikationen für Krebsimmuntherapie: Solide Tumoren	167
8.1		Lungenkarzinom – 167	
		<i>M. Schuler</i>	
	8.1.1	Krankheitsbilder – 167	
	8.1.2	Zytokintherapie – 168	
	8.1.3	Antikörpertherapie – 169	
	8.1.4	Tumorimpfung – 171	
	8.1.5	Zusammenfassung – 173	

- 8.2 Kopf-Hals-Tumoren – 175
 - B. Wollenberg, R. Zeidler, S. Lang*
 - 8.2.1 Standards und Prognose – 175
 - 8.2.2 Interaktion zwischen Immunsystem und Kopf-Hals-Tumoren – 175
 - 8.2.3 Antikörpertherapie – 176
 - 8.2.4 Zytokintherapie – 177
 - 8.2.5 Tumorimpfung – 178
 - 8.2.6 Adoptiver Zelltransfer – 178
 - 8.2.7 Ausblick – 179
- 8.3 Gastrointestinale Karzinome – 182
 - M. Möhler, T. Wölfel*
 - 8.3.1 Hinweise auf die Antigenität und Immunogenität von gastrointestinalen Tumoren – 182
 - 8.3.2 Zielantigene für die Immuntherapie bei gastrointestinalen Tumoren – 183
 - 8.3.3 Antikörpertherapie – 184
 - 8.3.4 Tumorimpfung – 186
 - 8.3.5 Adoptiver T-Zelltransfer – 188
 - 8.3.6 Zusammenfassung und Ausblick – 189
- 8.4 Mammakarzinom – 191
 - F. Grünebach, P. Brossart*
 - 8.4.1 Unspezifische Immuntherapie – 192
 - 8.4.2 Antikörpertherapie – 193
 - 8.4.3 Tumorimpfung – 196
 - 8.4.4 Allogene Stammzelltransplantation – 199
 - 8.4.5 Adoptiver Zelltransfer – 200
- 8.5 Ovariakarzinom – 201
 - U. Wagner, S. Reinartz*
 - 8.5.1 Unspezifische Therapie des Ovariakarzinoms – 202
 - 8.5.2 Antikörpertherapie – 203
 - 8.5.3 Tumorimpfung – 205
 - 8.5.4 Adoptiver Zelltransfer – 207
 - 8.5.5 Fazit – 207
- 8.6 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) – 208
 - A. M. Kaufmann, U. Braig, A. Schneider*
 - 8.6.1 Humane Papillomaviren – 208
 - 8.6.2 Genitalwarzen und CIN – 209
 - 8.6.3 Unspezifische Immuntherapien – 211
 - 8.6.4 Aktive spezifische Immuntherapien – 212
- 8.7 Zervixkarzinom – 217
 - A. M. Kaufmann, U. Braig, A. Schneider*
 - 8.7.1 Progression des Zervixkarzinoms – 217
 - 8.7.2 Tumorimpfung – 219
 - 8.7.3 Adoptiver Zelltransfer – 220
 - 8.7.4 Antikörpertherapie – 220

8.8	Malignes Melanom – 222	
	<i>P. Walden, A. Enk, U. Trefzer, W. Sterry, C. C. Geilen</i>	
8.8.1	Unspezifische Immuntherapien des malignen Melanoms – 222	
8.8.2	Spezifische Immuntherapien des malignen Melanoms – 224	
8.8.3	Adoptiver Zelltransfer – 226	
8.8.4	Ausblick – 226	
8.9	Harnblasenkarzinom – 227	
	<i>D. Jocham, C. Doehn, I. Kausch</i>	
8.9.1	Unspezifische mikrobielle Produkte – 229	
8.9.2	Zytokintherapie – 232	
8.9.3	Tumorimpfung – 233	
8.9.4	Adoptiver Zelltransfer – 234	
8.9.5	Antikörpertherapie – 234	
8.9.6	Zusammenfassung – 235	
8.10	Nierenzellkarzinom – 236	
	<i>C. Doehn, D. Jocham, G. Bartsch, M. Thurnher</i>	
8.10.1	Rationale für eine Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom – 237	
8.10.2	Zytokintherapie – 237	
8.10.3	Tumorimpfung – 240	
8.10.4	Antikörpertherapie – 241	
8.10.5	Allogene Stammzelltransplantation – 243	
8.10.6	Fazit – 243	
8.11	Prostatakarzinom – 246	
	<i>R. V. Sorg, M.-O. Grimm, R. Ackermann, C. M. Britten, D. Jocham, C. Doehn</i>	
8.11.1	Tumorimpfung – 247	
8.11.2	Antikörpertherapie – 251	
8.11.3	Adoptiver Zelltransfer – 252	
8.11.4	Fazit – 253	
8.12	Malignes Gliom – 255	
	<i>O. Grauer, P. Hau, D. Beier, U. Bogdahn</i>	
8.12.1	Standardtherapie und Prognose – 255	
8.12.2	Immunsystem und Gliome – 256	
8.12.3	Immuntherapeutische Ansätze – 256	
8.12.4	Zukünftige Konzepte der Immuntherapie beim malignen Gliom – 262	
8.13	Tumoren der Ewing-Familie – 263	
	<i>C. Rössig, J. Jürgens</i>	
8.13.1	Zielstrukturen eines Immuntargeting von Ewing-Tumoren – 264	
8.13.2	Immunogenität von Ewing-Tumoren – 265	
8.13.3	Strategien der Immuntherapie von Ewing-Tumoren – 266	
8.13.4	Ausblick – 268	
9	Schlusswort	271
	Herausgeber- und Autorenverzeichnis	273
	Stichwortverzeichnis	279