

Kapitel 1

Einleitung

Jedes Jahr sterben mehr als sechs Millionen Menschen weltweit an Krebs (www.who.int/inf/en/pr-2002-52.html), und es kommen pro Jahr zirka zehn Millionen Krebs-Neuerkrankungen hinzu. Über die Hälfte davon ist in den industrialisierten Ländern zu verzeichnen. Während Krebs weltweit für 12 % aller Todesfälle verantwortlich ist, ist er in den Industrieländern mit 25 % die zweithäufigste Todesursache nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Aufgrund der Erfolge, die bei der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Krankheiten erreicht werden, und des Anstiegs der durchschnittlichen Lebenserwartung nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, daß Krebs die häufigste Todesursache in den industrialisierten Ländern wird. Als Prognose schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization* 2002), daß die Krebs-Neuerkrankungen in den nächsten zwanzig Jahren auf jährlich fünfzehn Millionen und die Todesfälle an Krebs auf zehn Millionen ansteigen werden (www.who.int/en).

Da die Ursachen der Krebsentstehung äußerst komplex sind und nahezu jeder Tumor ein individuelles Problem darstellt, erweist sich die Tumorbekämpfung als besonders schwierig. Dennoch gibt es einzelne Erfolge, z.B. in der Bekämpfung von Melanomen und Hodenkrebs, die mit ihren sehr guten Heilungschancen auf die Möglichkeit der Bekämpfung weiterer Tumorentitäten hoffen lassen.

1.1 Tumorentstehung

Die Entstehung von Tumoren ist ein komplexer Prozeß, der auch beim heutigen Stand der Forschung nicht vollständig geklärt ist. Sie kann in drei Phasen unterteilt werden, die Initiierungsphase, die Latenzperiode und die klinische Manifestationsphase. In der Initiierungsphase treten Mutationen und irreversible Transformationen auf. Mutationen können verschiedene Ursachen haben, sie können genetisch bedingt sein (z.B. Mutation im BRCA1-Gen bei familiärem Brustkrebs), bzw. durch exogene Noxen wie UV- oder radioaktive Strahlung, kanzerogene Stoffe (z.B. Asbest) und durch den Genuß schädlicher Substanzen wie Nikotin und Alkohol initiiert werden. In der Latenzperiode, die bis zu 15–20 Jahren andauern kann, kommt es zur Proliferation initiiertter Zellen und zur Bildung von Primärtumoren, die vorerst symptomlos bleiben. In der letzten Phase, der klinischen Manifestation, ist der Tumor aufgrund seiner Größe und möglichen Streuung klinisch apparent. Diese Phase ist häufig mit Symptomen wie Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und Schmerzen im Bereich des Primärtumors verbunden. Im weiteren Verlauf erfolgt bei malignen Tumoren ein infiltrierendes Wachstum und eine lokoregionäre bzw. Fernmetastasierung.

Die Defekte in Krebszellen betreffen die Regulation von Zellproliferation und Homöostase; die Entwicklung zu Tumoren wird durch einen Wachstumsvorteil, der sich nach der darwinischen Evolutionstheorie verhält, gefördert (Foulds, 1954; Nowell, 1976). Aus molekularbiologischer Sicht erfolgt die Entartung der Zellen in mehreren Stufen (*multistep process*, Hanahan und Weinberg, 2000); eine einzige genetische Veränderung ist für die Transformation einer gesunden Zelle in eine Tumorzelle nicht ausreichend (Hahn *et al.*, 1999). Es kommt im Verlauf der Tumorentstehung zu einer Anhäufung von chromosomalen Aberrationen und Mutationen, die letztendlich zur Transformation der Zelle führen. Zur Aufrechterhaltung des malignen Zellwachstums sind folgende Voraussetzungen essentiell (Hanahan und Weinberg, 2000):

- Die Induktion von autokrinen Wachstumssignalen
- Die Resistenz der entarteten Zellen gegen Apoptose
- Der Verlust der Sensitivität gegenüber wachstumshemmenden Signalen

- Eine verstärkte Angiogenese
- Die Gewebe–Invasion und Metastasierung
- Ein uneingeschränktes replikatives Potential

Die bis heute übliche Vorgehensweise ist die operative Resektion des Tumors und/oder eine Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie. Die Behandlungsmethode ist abhängig vom Alter des Patienten sowie der Art und Lokalisation des Tumors. Ein großes Problem bei der Heilung von Krebs stellen Metastasen und Rezidive dar, die unter Umständen zu einem erneuten Ausbruch der Krankheit nach mehreren Jahren führen. Als Ursache hierfür wird angenommen, daß bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Streuung von Tumorzellen stattgefunden hat und es so zum Verbleib residualer Tumorzellen kommt, die als *minimal residual disease (mrd)* bezeichnet werden (Wollenberg *et al.*, 1994; Gath und Brakenhoff, 1999). Es sind demnach diese disseminierten Zellen, die es zu eliminieren gilt. Dazu werden derzeit im Wesentlichen immuntherapeutische Ansätze verfolgt. Es gilt, das Immunsystem spezifisch gegen disseminierte Zellen zu aktivieren, so daß diese auch in der Körperperipherie erkannt und eliminiert werden.

1.1.1 Epidemiologie von Kopf–Hals–Karzinomen

Aufgrund der Einbindung unserer Arbeitsgruppe in die Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke orientiert sich die Forschung im Wesentlichen an Karzinomen des Kopf–Hals–Bereiches. Als Karzinome bezeichnet man Tumore epithelialen Ursprungs, zu denen auch die Plattenepithelkarzinome der Kopf–Hals–Region gehören. Diese stellen mit weltweit über 500.000 Erstdiagnosen jährlich etwa 5 % der neu auftretenden Malignome dar (Parkin *et al.*, 1988), mit steigender Inzidenz. Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung solcher Tumoren sind Nikotin– und Alkoholkonsum. Trotz verbesserter Therapiestrategien hat sich die Prognose der Erkrankungen in den letzten Jahren nicht verbessert (Kastenbauer und Wollenberg, 1999). Die Prognose von malignen Erkrankungen im Kopf–Hals–Bereich steht mit dem Tumorstadium und dem Ausmaß der lokoregionären und generalisierten Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose-

stellung in Zusammenhang. Bei ca. 50–60 % der Tumorpatienten liegen bereits bei der ersten Vorstellung lokoregionäre Metastasen vor (Schuller *et al.*, 1980), etwa zwei Drittel der Patienten haben bei Erstdiagnose weit fortgeschrittene Tumoren (Vokes *et al.*, 1993). Die Tumore werden aufgrund ihrer Größe und des Vorhandenseins von Metastasen in verschiedene Tumorstadien eingeteilt, die sogenannten *TNM*-Stadien. *T* steht dabei für den Primärtumor und wird nach Größe und Invasivität in umliegende Gewebe in die Stadien T1 bis T4 unterteilt (T1: kleiner Tumor, keine Umgebungsinfiltration; T4: sehr großer Tumor, ausgedehnte Umgebungsinfiltration). *N* steht für regionale Lymphknoten und wird analog in die Stadien N0 bis N3 eingeteilt. *M* steht für Metastasen in anderen Organen (Fernmetastasen), hier gibt es nur die zwei Stadien M0 (keine Fernmetastasen nachweisbar) oder M1 (Fernmetastasen vorhanden). Da die Symptomatik bei Patienten mit Karzinomen im Hals-/Rachenraum häufig erst sehr spät, d.h. im Stadium T3 oder T4, mit Schluckbeschwerden, Atemnot oder Heiserkeit auftritt, sind die Prognosen für diese Patienten sehr schlecht. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region beträgt zwischen 22 % und 63 % in Abhängigkeit der Lokalisation (Berrino und Gatta, 1998).

1.2 Die Immunantwort

Ein komplexer mehrzelliger Organismus wie der des Menschen bietet Viren, einzelligen und mehrzelligen Mikroorganismen vielfältige Lebensräume. Viele davon sind pathogen und können Krankheiten verursachen, die teilweise auch letal verlaufen. Zum Schutz vor Pathogenen hat sich mit der Evolution in Mensch und Tier ein komplexes Abwehrsystem aus ineinandergreifenden Komponenten und Mechanismen entwickelt: Das Immunsystem. Dieses kann in eine angeborene und eine erworbene oder adaptive Immunität unterteilt werden.

1.2.1 Angeborene Immunantwort

Bei der angeborenen Immunität werden Mikroorganismen anhand ihrer gemeinsamen und konstanten Oberflächenstrukturen, wie z.B. bakteriellen Lipopolysaccha-

riden, von patrouillierenden Immunzellen, den Phagozyten erkannt, aufgenommen (phagozytiert) und zerstört. Die wichtigsten Phagozyten sind Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Durch Aufnahme von Pathogenen werden sie zur Ausschüttung von Botenstoffen angeregt, die weitere Immunzellen an den Infektionsherd locken. Die Makrophagen sind zusätzlich in der Lage, als *antigenpräsentierende Zellen* (APCs) zu fungieren. Damit haben sie die Eigenschaft, Fragmente der verdauten Fremdproteine über Oberflächenrezeptoren den Zellen des adaptiven Immunsystems zu präsentieren, so daß diese eine spezifische Immunantwort auslösen. Die angeborene Immunantwort sichert eine erste und besonders schnelle Abwehr gegen Eindringlinge, die schon in den ersten Stunden nach der Infektion wirksam ist, während die adaptive Immunantwort erst nach mehreren Tagen einsetzt. Phagozyten können die Erreger, wenn sie diese erkennen und es nicht zu viele sind, vollständig eliminieren. Bei größeren Infektionen halten sie die Mikroorganismen solange in Schach, bis die spezifische Immunabwehr wirksam eingreift. Die Erreger haben jedoch Strategien entwickelt, um von den Phagozyten nicht eliminiert zu werden, wie z.B die Kapselbildung vieler Bakterien. Diese können dann nicht von der angeborenen Immunantwort abgewehrt werden und müssen durch die adaptive Immunantwort eliminiert werden.

1.2.2 Adaptive Immunantwort

Die adaptive oder spezifische Immunantwort erkennt und eliminiert Erreger, die nicht durch die angeborene Immunantwort abgewehrt werden konnten. Die dafür verantwortlichen Zellen sind die Lymphozyten, wobei jeder einzelne Lymphozyt eine eigene, durch Zufallsprozesse zustandegekommene und nun feststehende Spezifität besitzt. In einem frühen Reifungsstadium werden zunächst diejenigen Lymphozyten eliminiert, deren Spezifität sich gegen körpereigene Strukturen richtet (negative Selektion).

Aufgrund ihrer Oberflächenstrukturen und ihrer Funktion teilen sich die Lymphozyten in T- und B-Zellen auf. Die T-Lymphozyten werden einer weiteren, positiven Selektion unterzogen. Der T-Zell-Rezeptor (TCR), der ihre Spezifität definiert, muß die körpereigenen membranständigen MHC-Moleküle (*major histocompatibility com-*

plex) erkennen und eine stabile Bindung mit ihnen eingehen können. Über die MHC-Moleküle präsentieren die Körperzellen Peptidfragmente, die von den Lymphozyten überprüft werden. Wird eine Körperzelle durch einen Erreger infiziert, so werden die Fremdproteine über die MHC-Komplexe präsentiert und von spezifischen T-Lymphozyten erkannt. Eine Untergruppe der T-Lymphozyten, die zytotoxischen T-Zellen (CTL), können die als infiziert erkannten Körperzellen direkt abtöten.

B-Zellen differenzieren nach ihrer Aktivierung zu Plasmazellen und produzieren spezifische Antikörper, womit sie die „lösliche“, *humorale* Immunität stellen. Die Bindung von Antikörpern an Oberflächenantigene von Erregern (Opsonierung) markiert damit diese Eindringlinge als Fremdkörper für die Phagozyten, so daß sie von der unspezifischen Immunantwort eliminiert werden. Lösliche Proteine oder Toxine können allein durch die Bindung von Antikörpern bereits inaktiviert werden, wenn sie dadurch nicht mehr in Zielzellen gelangen können (neutralisierende Antikörper).

Nachdem der Erreger bezwungen ist, bleibt zur Sicherung des *immunologischen Gedächtnisses* eine Anzahl besonders schnell aktivierbarer Gedächtnis-Lymphozyten zurück, die bei einer wiederholten Infektion mit dem gleichen Erreger eine effizientere Bekämpfung bewirken.

1.3 Immunogenität von Tumoren

Krebs wird durch das progressive Wachstum der Nachkommen einer transformierten Zelle verursacht. Zur Heilung von Krebs ist es daher notwendig, daß sämtliche bösartige Zellen eliminiert werden. Eine elegante Methode, dies zu erreichen, wäre die Induktion einer Immunantwort, die zwischen Tumorzellen und gesunden Zellen unterscheiden kann. Seit über 100 Jahren versucht man, Krebs mit immunologischen Methoden zu behandeln. Bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts vermutete Paul Ehrlich, daß es im Menschen stets eine große Zahl „aberranter Zellen“ gibt, die jedoch für gewöhnlich durch das Immunsystem kontrolliert werden. Diese These wurde später von Burnett und Thomas zur Theorie der „Immunüberwachung“ (*immune surveillance*) ausgearbeitet, die besagt, daß das Immunsystem ständig den Körper nach entarteten