

# Immunologische Ansätze

AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom

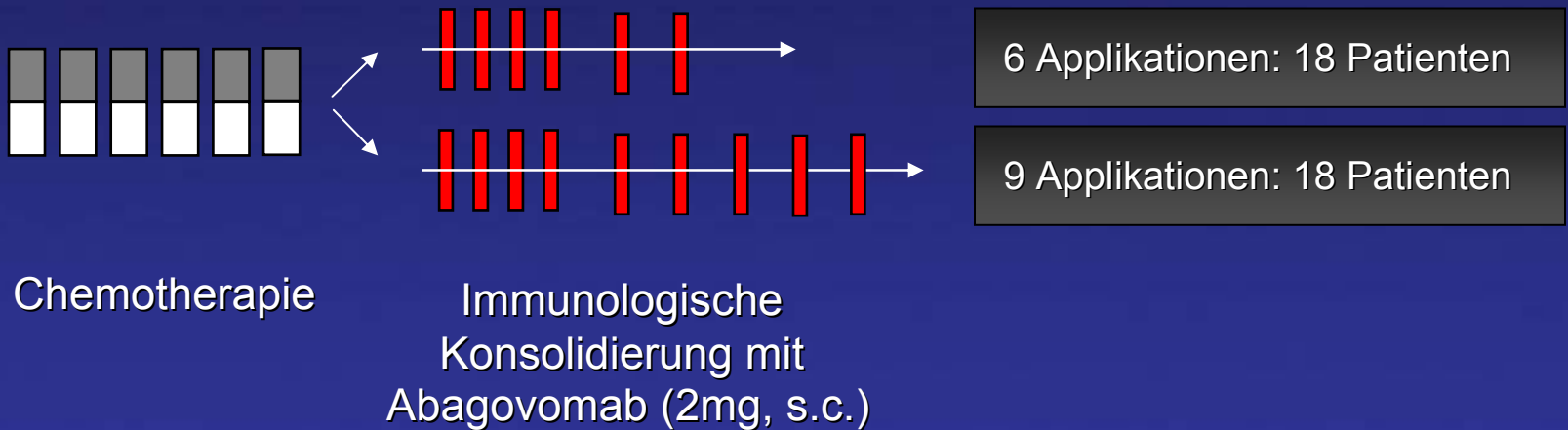
15. Jahrestreffen

23. November 2007, Mainz



# AGO-OVAR 2.8

Phase I/II zur Optimierung des Vakzinierungsprotokolls:  
Anti-Id Abagovomab in Patientinnen mit rezidiviertem  
Ovarialkarzinom nach Komplettierung der Rezidivchemotherapie



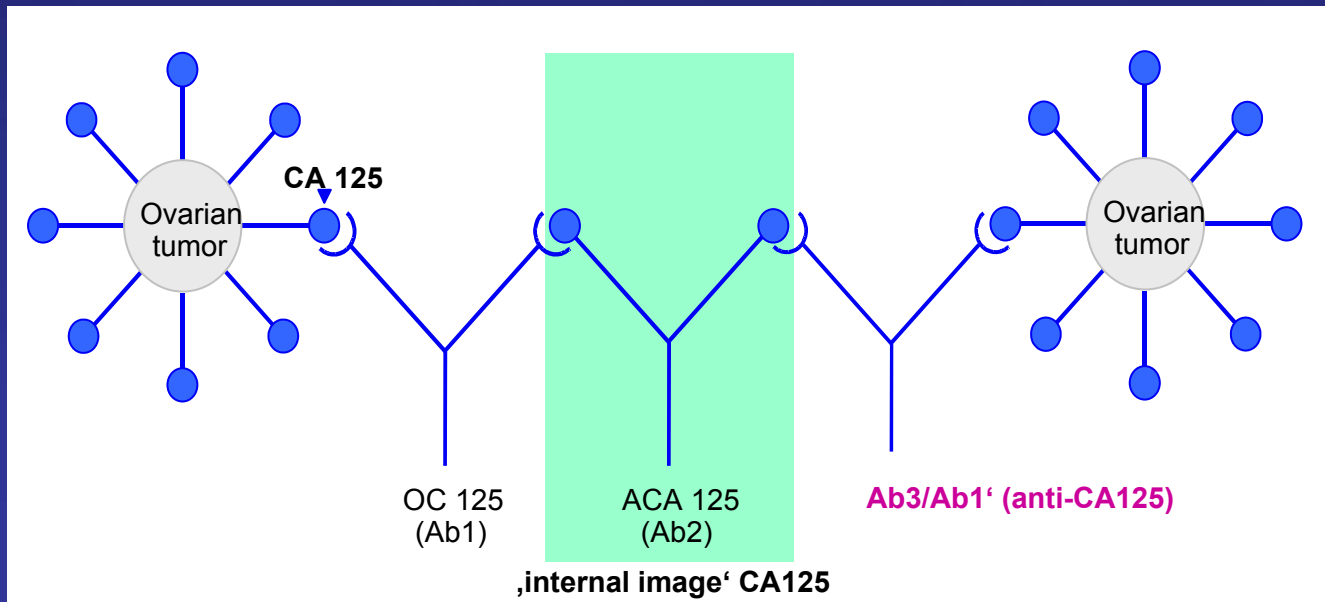
**Subprojekt AGO-OVAR 2.8:**

**Untersuchungen zur Immunresponse und Immunsuppression**



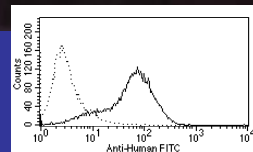
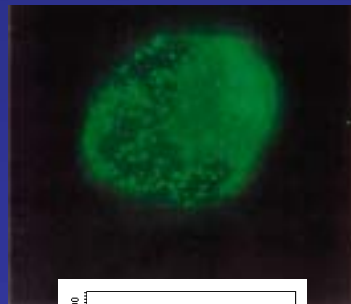
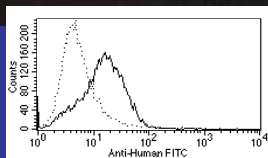
# Anti-Idiotypen Antikörpervakzin Abagovomab (ACA125)

- Anti-Id Abagovomab:
- Subtyp: Maus IgG1 kappa
  - 'internal image' CA125
  - Target: CA125 (MUC16)



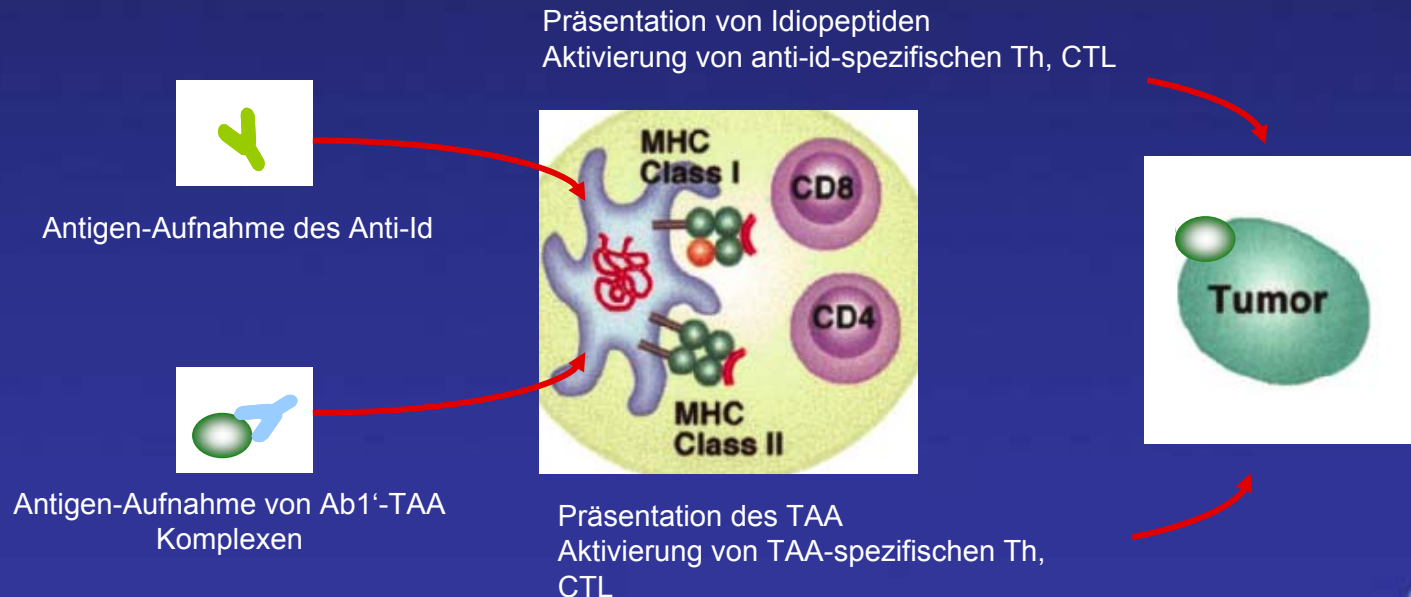
# Induktion von Antikörpern

	Protokoll A (9 Appl.)	Protokoll B (6 Appl.)
HAMA (humane anti-Maus Antikörper)	100 % positiv	100 % positiv
Ab3 (anti-Abagovomab Antikörper)	100 % positiv	100 % positiv
Ab1' (anti-CA125 Antikörper)	56,3% positiv	76,5% positiv



# Mode-of action?

- Cytotoxizität durch CA125-spezifische Antikörper (Ab3/Ab1')  
**ADCC**
- Cytotoxizität durch CA125-spezifische T-Zellen



# Induktion CA125-spezifischer T-Zellen

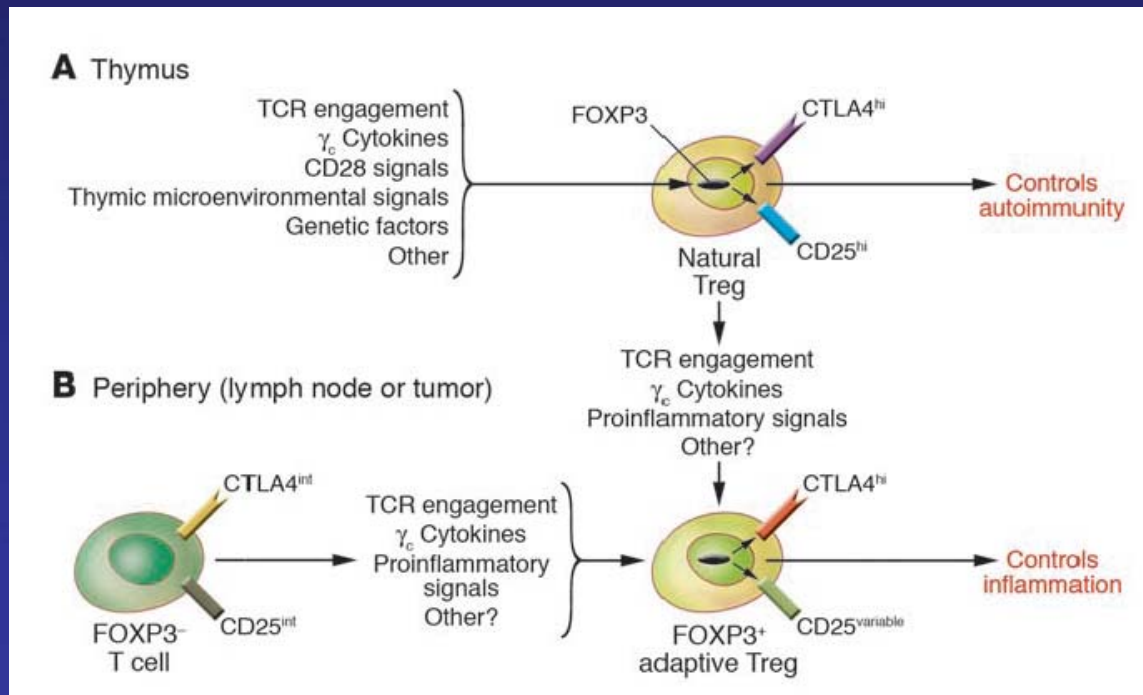
	Short arm 6 Appl.	Long arm 9 Appl.
<b>CD8+ T cells (IFN<math>\gamma</math> +)</b>		
Responder (n) (range positive cells)	3 (0,14 – 0,58%)	9 (0,05 – 1,98%)
Non-responder (n)	14	3
Not evaluable (n)	1	6
<b>CD4+ T cells (IFN<math>\gamma</math> +)</b>		
Responder (n) (range positive cells)	5 (0,05 – 0,75%)	7 (0,07 – 0,58%)
Non-responder (n)	12	5
Not evaluable (n)	1	6

- Tendenz: höhere CD8+ T-Zell-Response bei 9 Appl.
- Temporäre T-Zell-Aktivierung unter Therapie:  
Immunsuppression?



# Regulatorische T-Zellen (Treg): Suppression der Tumormunität

Treg: heterogene T-Zell-Population  
unterschiedliche Suppressions-Mechanismen



# Ovarialkarzinom und Treg

- Assoziation zwischen erhöhter Frequenz von CD3+ TIL bzw. CD8+ TIL und günstiger Prognose

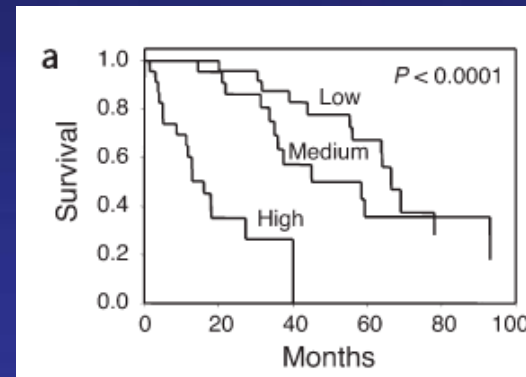
(Zhang et al., 2003; 348:203)

(Sato et al., PNAS 2005; 102:18538)

- Inverse Korrelation zwischen Frequenz von intratumoralen FoxP3+ Treg und Überleben

(Curiel et al., Nat Med 2004; 10:942)

(Wolff et al., Clin CanRes 2005; 11:8326)

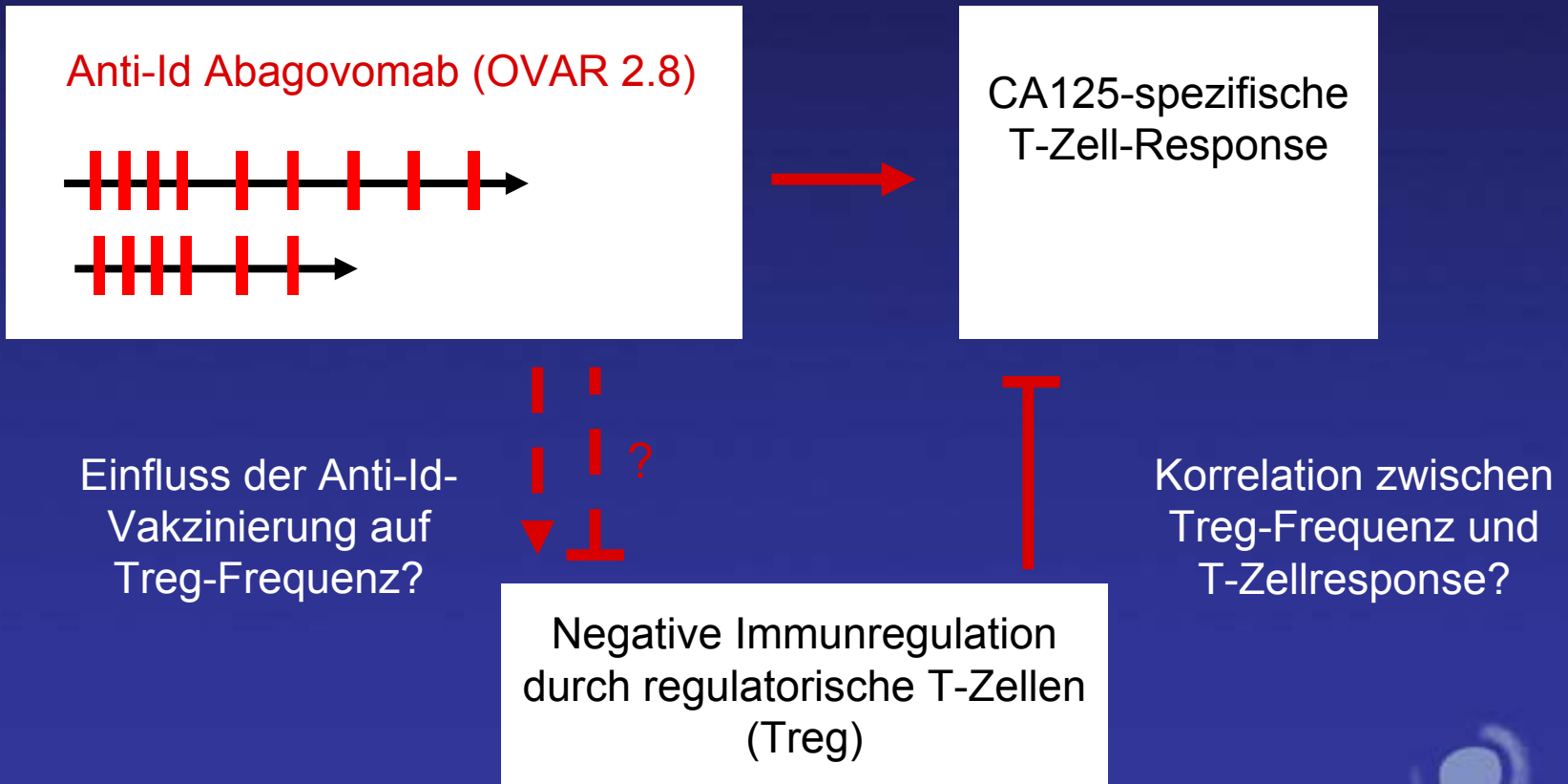


- Assoziation zwischen erhöhter Ratio CD8+ TIL / FoxP3+ Treg und günstiger Prognose

(Sato et al., PNAS 2005; 102:18538)



# Immunsuppression und Abagovomab-Therapie



# Anti-Id Vakzin Abagovomab und Treg

- Patientenkollektiv:
  - N=12 OC-Patienten unter Therapie mit Anti-Id Abagovomab (AGO-OVAR 2.8)
    - N=6 T-Zell-Responder ( $\text{IFN}\gamma$ +) nach Vakzinierung
    - N=6 T-Zell-Nonresponder nach Vakzinierung
- Bestimmung der Treg-Frequenz ( $\text{CD4}+\text{CD25}^{\text{high}}+\text{FoxP3}^+$ ) und CA125-spezifischer T-Zellen im peripheren Blut
  - Baseline
  - vor 6. Appl.
  - Follow-Up: 6 Wochen nach letzter Appl.
- Nachweis der Treg-Suppressor-Aktivität



# CD25+FoxP3+ Treg-Frequenz und T-Zellresponse

PBMC n=12	CD25+FoxP3+ Treg (%)		
	Baseline	Appl. 6	Follow-up
T cell responder (n=6)	3.25 ± 0.9	4.15 ± 1.25	3.22 ± 1.02
T cell non-responder (n=6)	3.60 ± 2.06	4.64 ± 2.37	3.50 ± 1.46

PBMC n=12	Ratio CD8+ Teff / FoxP3+ Treg		
	Baseline	Appl. 6	Follow-up
T cell responder (n=6)	<b>10.25 ± 1.73</b>	8.05 ± 1.95	10.37 ± 4.09
T cell non-responder (n=6)	<b>7.14 ± 2.10</b>	5.88 ± 3.52	8.11 ± 3.56
	<b>P = 0.019</b>		

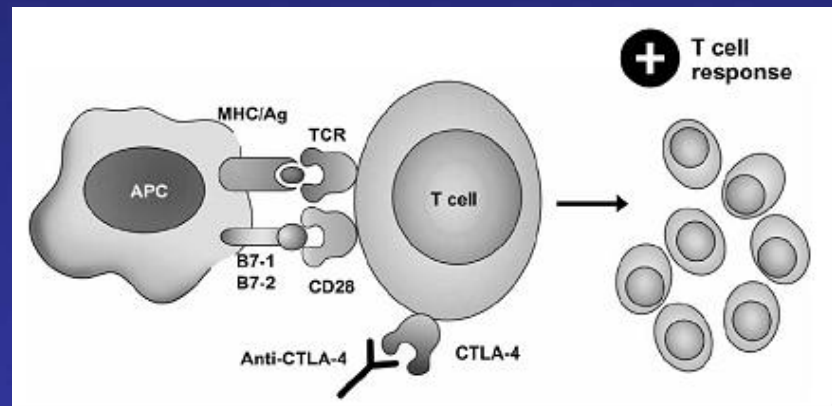


# Immunsuppression über CTLA-4

CTLA-4 Blockade  
(anti-CTLA-4 mAb)

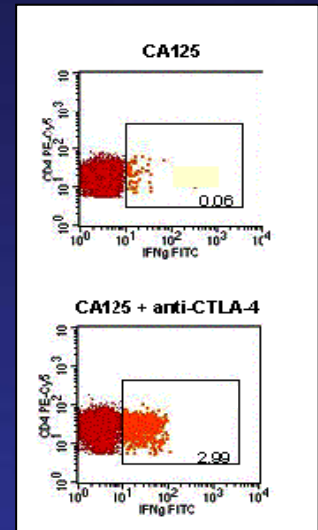
Depletion / Inhibition  
von Tregs

Co-stimulation von Teff



# CTLA-4 Blockade und CA125-spezifische T-Zellresponse in vitro

Patient	Vaccination	CD4+ IFN $\gamma$ + (%)		CD8+ IFN $\gamma$ + (%)	
			+ CTLA-4 blockade		+ CTLA-4 blockade
2	preimmune	-	0.14	-	0.28
	appl. 6	-	2.99	-	3.97
	follow-up	0.23	0.39	0.33	0.70
4	preimmune	-	-	-	-
	appl. 6	-	0.11	0.05	0.11
	follow-up	-	-	-	-
3	preimmune	-	0.13	-	0.16
	appl. 6	-	0.10	-	-
	follow-up	-	3.01	-	3.42
10	preimmune	-	-	-	-
	appl. 6	-	-	-	-
	follow-up	-	0.25	-	0.47
11	preimmune	0.19	0.54	0.71	1.28
	appl. 6	-	1.64	-	1.80
	follow-up	-	-	-	-
12	preimmune	-	1.51	-	1.66
	appl. 6	-	-	-	-
	follow-up	-	5.93	-	4.73



# Ausblick

## Kombinationstherapie

### Konventionelle Immuntherapien

- Tumorpeptide
- Dendritische Zellen
- Adoptiver T-Zelltransfer
- Cytokine
- Anti-Id Vakzine

### Neue Immuntherapien

Targeting Treg-Suppression:

- Depletion (Denileukin diftox, anti-CD25)
- Blocking trafficking (anti-CCL22)
- Blocking FoxP3 signalling

Blockierung suppressiver Moleküle:

- auf T-Zellen (CTLA-4, PD-1)
- auf APC (B7-H1, B7-H4)
- lösliche Mediatoren (TGF $\beta$ , IL-10, VEGF, Cox2)

