

# **Impfungen gegen Krebs: Erfolgreiche Schritte auf dem Weg zur Therapie**

## **Strategie der Krebsimpfung ist es, das Immunsystem gegen Tumore zu wappnen**

Seit Jahrzehnten hoffen Krebsforscher auf eine Impfung gegen den Krebs. Auf erfolgversprechende erste Ansätze folgten jedoch herbe Rückschläge. Mittlerweile breitet sich wieder vorsichtiger Optimismus aus.

Der junge Patient, der Ende 1975 zu dem Immunologen Lloyd Old vom Sloan-Kettering Cancer Center in New York kam, war scheinbar rettungslos verloren. Er litt an einem Melanom. Der Schwarze Hautkrebs hatte sich bereits in den Lymphknoten ausgebreitet. Versuche, die Metastasen chirurgisch zu entfernen, schlugen fehl, auch eine intensive Chemotherapie half nicht. In dieser Situation griff Old, der im November 2011 verstarb, zu einem letzten Strohhalm. Er behandelte den Mann mit einer Therapie, die damals gerade entwickelt wurde: der Krebsimpfung.

Labortests hatten gezeigt, dass einige seiner Abwehrzellen – so genannte T-Zellen – die Geschwulst angriffen. Deshalb verabreichte ihm Old Zellen des zuvor entfernten Tumors. Ziel war, das Immunsystem des Patienten gegen den Krebs zu aktivieren und so die restlichen bösartigen Zellen zu zerstören. Zunächst verschwanden die Metastasen tatsächlich, doch zwei Jahre später kehrten sie zurück. Old und seine Kollegen setzten ihre Impfungen aber unbeirrt fort – letztendlich mit Erfolg: Der Patient blieb tumorfrei und lebte auch noch 30 Jahre nach seiner unheilvollen Diagnose.

## **Einst galt Interferon als Wundermittel**

Noch sind solche Erfolge für Menschen, die an Krebs in fortgeschrittenem Stadium leiden, die Ausnahme. Tatsächlich verliefen die Studien der letzten Jahrzehnte, in denen die Ärzte das Verfahren an Patienten erprobten, zumeist enttäuschend. Dies wird am Beispiel des Immunbotenstoffs Interferon deutlich, der in den 1980er-Jahren als neue Wunderwaffe gegen den Krebs galt. Mit einem Bakteriencocktail als Impfverstärker



---

gegeben, sollte es die körpereigene Abwehr anregen und helfen, viele oder sogar alle Krebserkrankungen zu heilen. Diese Erwartung erwies sich als zu hoch. Heute wird Interferon nur noch bei wenigen Krebsarten genutzt.

Dennoch setzen die Onkologen große Hoffnungen in die Immuntherapie. Denn Studien am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg zeigen, dass Patienten, in deren Tumoren viele Immunzellen einwandern, besonders gut auf die Chemotherapie ansprechen. Gelänge es, das Immunsystem gegen den Feind im Körper zu mobilisieren, könnte es auch Tumorzellen zerstören, die vorangegangene Behandlungen überstanden. Dann würde das Verfahren zur vierten Säule im Kampf gegen die Menschheitsgeißel Krebs neben Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. „Immuntherapien sollen die `Festung Tumor durchbrechen, indem sie seine Zellen für das Immunsystem zugänglich machen“, erklärt Hans-Reimer Rodewald, der am DKFZ die Abteilung Zelluläre Immunologie leitet.

# **Durch Mutationen sind Krebszellen oft einen Schritt voraus**

Daran waren alle bisherigen Therapieversuche gescheitert. Zwar bekämpfen die Immunzellen nicht nur körperfremde Krankheitserreger, sondern auch körpereigene entartete Zellen. Sie reagieren dabei auf Proteine oder deren Bruchstücke, die auf den Oberflächen der Zellen sitzen – die so genannten Antigene. Dabei weisen „Selbst-Antigene“ die eigenen Zellen als „zum Körper gehörend“ aus. Anders die Fremd-Antigene: Sie lösen umgehend einen Immunangriff auf ihre Träger aus, meist Eindringlinge wie Bakterien oder Viren. Auch Tumorzellen tragen Antigene. Meist handelt es sich dabei um Proteine, die auch auf gesunden Zellen vorkommen. Daneben gibt es aber auch tumor-spezifische Antigene, die nur Krebszellen bilden.

Erkennen Immunzellen solche Strukturen, geben sie das Angriffssignal. Dann stürzen sich spezialisierte Zellen auf den Gegner, um ihn zu zerstören. Doch die Krebszellen können sich wehren. Zwar hält das Immunsystem einen neu entstehenden Tumor zunächst in Schach. Doch eines seiner Wesensmerkmale ist, dass seine Zellen unaufhörlich mutieren. Dabei nehmen sie neue Eigenschaften an. Einige schicken dann Botenstoffe los, die aktivierte Immunzellen beruhigen, oder sie verändern die Antigene auf ihrer Hülle so, dass das Immunsystem sie als unverdächtig einstuft. Manche sondern auch ein Enzym ab, das angreifende Lymphozyten lahmlegt. Im Normalfall produziert es unter anderem die Plazenta, um zu verhindern, dass das mütterliche Immunsystem den Fötus abstößt.

## **Krebszellen unterlaufen die Immunreaktion**

Solche wehrhaften oder getarnten Krebszellen unterlaufen die Immunreaktion. Weil sie sich unaufhörlich teilen, wachsen sie zu Tumoren heran. Das Problem dabei ist, dass eine Krebsimpfung samt nachfolgender Immunreaktion gegen den Tumor diesen Selektionsmechanismus

verstärken kann. In der Praxis blieben deshalb bei den ersten Therapieversuchen durchschlagende Erfolge aus.

Inzwischen aber melden Forschergruppen, die an verbesserten Immuntherapien arbeiten, beachtliche Fortschritte. So machten sie neue Biomoleküle (vor allem Antikörper) ausfindig, die spezifisch die entarteten Zellen als Angriffsziel kennzeichnen. Gesundes Gewebe bleibt dabei weitgehend (aber nicht immer) verschont, so dass die Patienten weniger Nebenwirkungen erleiden. Zugleich arbeiten sie an Therapieverfahren, die auf einem völlig neuen Prinzip beruhen.

Zunächst entwickelten die Forscher ein recht einfaches Verfahren, um das Immunsystem gegen den inneren Feind in Stellung zu bringen. Sie zapfen den Patienten Blut ab und isolieren daraus Immunzellen. Im Reagenzglas bringen sie diese mit Zellen des herausoperierten Tumors zusammen und prüfen, welche Immunzellen auf dessen Antigene reagieren. Diese werden im Labor vermehrt und in den Körper des Patienten zurückgegeben. Auf diese Art hatte auch der US-Immunologe Old seinen jungen Hautkrebspatienten behandelt.

## **Abwehrzellen aus dem Blut der Patienten**

Einen Schritt weiter geht das US-Pharmaunternehmen Dendreon, das eine Impfung für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs entwickelte, gegen den keine andere Behandlung mehr wirkt. Wiederum werden aus dem Blut der Kranken Abwehrzellen – so genannte Monozyten – gewonnen und im Reagenzglas mit Molekülen vermischt, die als Antigen auf 95 Prozent der Krebszellen sitzen, aber nicht auf gesunden Prostatazellen.

Die Monozyten nehmen die Moleküle auf und präsentieren diese an ihren Oberflächen als eigenes Antigen. Dann leiten die Ärzte die Zellen zurück in die Blutbahn der Patienten. Dort aktivieren sie mit dem Antigen T-Lymphozyten – also weiße Blutkörperchen –, die nun mit dem Tumor reagieren können und seine Zellen zielgerichtet zerstören. Nach Firmenangaben wird die maximale Stimulation der T-Zellen nach drei Infusionen innerhalb von zwei Wochen erreicht.

Zum Teil besser verträglich als die Chemotherapie

In ähnlicher Weise produziert die US-Firma Northwest Biotherapeutics ihr Präparat DCVax Brain. Es richtet sich gegen einen besonders bösartigen Hirntumor, das Glioblastom. Aus dem Patientenblut entnehmen die Firmenexperten so genannte dendritische Zellen, die ebenfalls zum Immunsystem zählen und besonders heftige Immunantworten auslösen, und vermischen sie im Labor mit Antigenen des Tumors. Mit einer einfachen Spritze, die nur wenige Tropfen enthält, injizieren die Ärzte den Kranken dann das DCVax. Wiederum präsentieren die dendritischen Zellen die Tumorantigene und aktivieren so T- und B-Lymphozyten sowie Killerzellen für den Kampf gegen den Tumor. B-Lymphozyten produzieren im Organismus die natürlichen Antikörper.

In den USA läuft bereits eine klinische Studie mit dem Medikament, an der 240 Patienten teilnehmen. Eine kleinere Studie in Deutschland soll folgen. In Kooperation mit den Amerikanern will das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI) in Leipzig die Therapie auch Patienten in Europa zugänglich machen.

#### Impfstoff gegen den tückischen Eierstockkrebs

Da die Abwehrreaktion auf natürlichen körpereigenen Vorgängen beruht, zieht sie kaum Nebenwirkungen nach sich und ist so besser verträglich als eine Chemotherapie oder eine Operation, sie kann diese Art der Behandlung aber nicht ersetzen. „DCVax Brain ist nur eine zusätzliche Therapieform, eine Immunisierung neben der Standardtherapie“, erklärt Gerno Schmiedeknecht, Leiter der Abteilung Zelltechniken am IZI. „Fast alle Betroffenen bekommen einen Rückfall, und dieses Wiederauftreten des Tumors wollen wir verhindern und ein längeres Überleben sichern. Bis zur Marktreife wird aber noch einige Zeit vergehen.“

Das IZI will für klinische Studien in Europa auch einen Impfstoff herstellen, mit dem Krebsärzte den tückischen Eierstockkrebs niederringen könnten. Symptome treten erst auf, wenn der Tumor weit fortgeschritten ist und in das umliegende Gewebe in der Bauchhöhle wuchert. Entwickelt hat die Therapie die australische Firma BioMed. Ihr Präparat beruht ebenfalls auf dendritischen Zellen der Patientinnen. Im Reagenzglas werden sie mit dem Protein Mucin-1 und dem Zuckermolekül Mannan als Impfstoffverstärker konfrontiert.

Mucin-1 sitzt zwar auf den Zellen aller Organe, doch Krebszellen erzeugen große Mengen einer veränderten Form des Proteins. Somit wirkt es als tumorspezifisches Antigen, auf das aggressive Abwehrzellen dressiert werden können. Gesundes Gewebe bleibt von der Attacke verschont, so dass kaum Nebenwirkungen auftreten.

## **Antikörper löste einen Zytokinsturm aus**

Manchmal werden Krebszellen für das Immunsystem auch regelrecht unsichtbar – dann nämlich, wenn sie durch Mutationen mit der Zeit ihre krebstypischen Antigene verlieren oder diese nicht mehr auf der Zelloberfläche präsentieren. Die Mainzer Firma BioNTec fand eine Lösung für das Problem. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Krebszellen alle ihre Erkennungsstrukturen zugleich ausschalten, ist viel geringer als das Verschwinden eines einzigen Antigens.

Deshalb wollen die BioNTec-Forscher bis zu zehn Tumorantigene von Patienten identifizieren. Dies soll mit Hilfe schneller Sequenzierautomaten gelingen, die das Erbgut von Krebszellen in zwei Tagen entschlüsseln können. Immunzellen, die durch die Antigene auf den Tumor gelenkt werden, sollen die Camouflage durchbrechen. Verfahren wie dieses können auch die Entstehung von Metastasen verhindern, indem sie im Körper verteilte Krebszellen attackieren.

## **Manipulationen enthemmen das Immunsystem**

Das Scharfmachen des Immunsystems gegen einen Tumor ist aber nur ein Teil künftiger Therapien. „Was sich offenbar als erfolgreicher herausstellt, sind Manipulationen des Immunsystems, mit denen es sozusagen enthemmt wird“, erläutert DKFZ-Forscher Rodewald. Tatsächlich identifizierten Forscher bestimmte Biomoleküle, die bei den T-Zellen die Aktivierung starten, und andere, die sie wieder bremsen. Dieser Mechanismus soll überschießende Immunreaktionen verhindern, die lebensbedrohlich sein können.

Im April 2010 ließ die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA das „Provenge“ genannte Medikament als weltweit ersten therapeutischen Impfstoff zu. „Wenn das Mittel in früheren Krankheitsstadien angewandt wird, erwarten wir noch sehr viel bessere Ergebnisse“, sagt der Onkologe Phil Kantoff von der Harvard Medical School, der an den klinischen Studien beteiligt war. „Provenge ist ein Riesenschritt in der Krebsmedizin, weil es die erste Immuntherapie ist.“

## **Deutlich längeres Überleben eines Fünftels der Patienten**

Inzwischen steht ein weiterer Antikörper namens Ipilimumab zur Verfügung, der T-Zellen offenbar auf sanftere Art aktiviert, indem er die Bremse löst. Er ist seit 2011 zur Behandlung von Schwarzem Hautkrebs zugelassen und hemmt ein anderes Molekül. „Damit verstärkt man nur die Antwort jener T-Zellen, die bereits gegen den Krebs aktiv sind“, weiß Rodewald. „Die Ergebnisse sind spektakulär. Bei etwa 20 Prozent der Patienten wird ein deutlich verlängertes Überleben berichtet.“ Einer neuen Studie zufolge stieg die Rate derer, die zwei Jahre nach der Diagnose noch lebten, von 14 auf 25 Prozent. Das Vier-Jahres-Überleben erwies sich als noch besser, die Rate wuchs von fünf auf 20 Prozent.

Die nächste Generation enthemmender Moleküle verspricht noch bessere Ergebnisse, weil sie nicht alle Immunzellen enthemmen, sondern nur solche, die in bestimmten Geweben vorkommen. Sie werden vermutlich auch weniger Nebenwirkungen haben.

## **Durchschnittliche Überlebensdauer verdreifacht sich**

Etwas besser ist die Bilanz im Fall von DCVax. Werden Glioblastom-Patienten konventionell behandelt, also durch eine Operation in Verbindung mit Bestrahlung und Chemotherapie, tritt der Tumor im Mittel nach nicht einmal sieben Monaten erneut auf. Erhielten sie das neue Präparat, erhöhte sich diese Zeitspanne auf zwei

Jahre. Die durchschnittliche Überlebensdauer stieg sogar fast auf das Dreifache, nämlich von 14,6 Monaten auf drei Jahre.

Beeindruckender noch sind die Resultate einer Studie des Krebschirurgen Steven Rosenberg vom National Cancer Institute der USA vom März 2012. Er behandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit eigenen Lymphozyten, die er im Labor gegen den Tumor aktiviert und vermehrt hatte. Beteiligt waren 93 Patienten. Wie Rosenberg und seine Kollegen berichten, verschwand der Krebs bei fast einem Viertel der Probanden vollständig. Acht Jahre nach der Therapie war die Krankheit nicht wiedergekehrt, sie gelten heute als geheilt. Andererseits profitierten ein Teil der Patienten nicht von der Therapie.