

Impfen gegen Krebs

Wissenschaftlern gelingt es immer besser, das Immunsystem darauf zu trimmen, bösartige Zellen zu bekämpfen. Manche Patienten profitieren bereits davon

Davon träumen Mediziner seit Jahrzehnten: die Abwehrkräfte ihrer Patienten so zu mobilisieren, dass sie stärker sind als Krebs. Grundsätzlich kann das gelingen. Denn unser Immunsystem bekämpft nicht nur Krankheitserreger, sondern auch beschädigte Körperzellen.

„Spezialisierte Immunzellen tasten ständig ihre Umgebung ab. Alles, was eine auffällige Oberfläche hat, wird beseitigt“, erklärt Professor Peter Brossart, Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie an der Universität Bonn. Dazu zählen Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten – aber eben auch Tumorzellen. „Ohne diese schlagkräftige Immunabwehr würden wir sehr viel häufiger an Krebs erkranken“, ergänzt Brossart. Das lasse sich etwa bei Menschen beobachten, die an bestimmten Immundefekten leiden.

Tumore wachsen also, wenn die Abwehr fehlschlägt. Aber manchmal gewinnen die Kräfte des Körpers später doch noch die Oberhand – über den schwarzen Hautkrebs beispielsweise. „Häufig bilden sich Melanome auf der Haut teilweise zurück, extrem selten verschwinden sogar Metastasen, und der Patient ist geheilt“, sagt Professor Gerold Schuler, Leiter der Hautklinik an der Universität Erlangen. Deshalb eigne sich dieser Tumor besonders gut, um Immuntherapien zu erforschen. Zudem fehlt eine wirksame Behandlung gegen fortgeschrittene Stadien. Denn nur wenn Ärzte das Melanom aus der Haut entfernen, solange es noch dünn ist, bestehen gute Aussichten auf Heilung. Hat der Krebs bereits Metastasen in inneren Organen gebildet, sterben neun von zehn Erkrankten innerhalb der nächsten fünf Jahre.

Gerold Schuler will die Überlebenschancen dieser Patienten verbessern. Seit 30 Jahren erforscht er die Immunabwehr, in den letzten 15 Jahren gemeinsam mit seiner Frau Beatrice. Die beiden Mediziner haben eine Impfung gegen das maligne Melanom entwickelt, die sie seit einiger Zeit an Patienten erproben.

Programmierte Killerzellen

Das Prinzip: Im Labor züchten die Forscher Immunzellen eines Patienten und programmieren sie für den Kampf gegen den Tumor. Diese „dendritischen“ Zellen werden dann dem Patienten mit einer Spritze verabreicht. Sie aktivieren seine Abwehr, indem sie sogenannte T-Killerzellen dazu animieren, Krebszellen zu töten.

Über 400 Melanom-Patienten hat das Forscherpaar inzwischen so behandelt – einige davon mit Erfolg. „Wir impften Menschen, bei denen alle anderen Optionen ausgeschöpft sind. Normalerweise sterben diese Patienten innerhalb von zehn Monaten. Doch von unseren Patienten lebt etwa jeder

Vierte nach fünf Jahren noch“, sagt Schuler. Die Langzeitergebnisse will er demnächst in einem Fachmagazin veröffentlichen.

Heilen lässt sich der Krebs so aber nicht. „Die Immunantwort schwächt sich mit der Zeit ab, deshalb impfen wir unsere Patienten alle sechs Monate erneut“, sagt Beatrice Schuler-Thurner. „Ohne die Auffrischung droht der Tumor erneut zu wuchern.“ Die Behandlung mit dendritischen Zellen wird weltweit auch an Nierenkrebs, Brustkrebs, Leukämie und anderen Tumoren erforscht. So hat im April 2010 die Arzneimittelbehörde der USA den landesweit ersten therapeutischen Krebsimpfstoff zugelassen: zur Behandlung von fortgeschrittenem, Medikamenten-resistentem Prostatakrebs. Die Impfkur kostet 93 000 Dollar und verlängert das Leben der Männer im Durchschnitt um vier Monate.

„Eine Krebsimpfung kommt vor allem für Tumore infrage, die nicht allzu schnell wachsen. Denn es dauert einige Wochen, bis sich die Immunabwehr aufbaut“, sagt Brossart. Dabei kommt es darauf an, eine möglichst schlagkräftige T-Zell-Antwort auszulösen. Eine Methode besteht darin, dendritische Zellen mit dem gesamten Tumormaterial zu „füttern“. Beim Impfstoff gegen Prostatakrebs entschieden sich die Forscher für eine einzige Substanz als Tumor-Antigen. Das Eiweiß mit dem Kürzel PAP wird ausschließlich von Prostatakrebszellen gebildet. PAP bietet daher ein gutes Angriffsziel für T-Killerzellen.

Brossart selbst erforscht die Krebsimpfung am Nierenzellkarzinom. Kürzlich spritzte er mehreren Patienten die Erbinformation (Boten-RNA) von fünf Eiweißen, die für diesen Tumor typisch sind. „Die Idee war, dass dendritische Zellen in der Haut die Boten-RNA aufnehmen, in Eiweiße umschreiben und damit T-Zellen stimulieren“, sagt Brossart. Der Plan ging auf: Bei einigen Patienten schrumpfte der Tumor nach dieser Impfkur. Weiterer Vorteil: Die aufwendige Zucht von Immunzellen entfällt. „Wir müssen Methoden entwickeln, die von der Industrie aufgegriffen werden. Diese scheut vor dem Aufwand zurück, dendritische Zellen für jeden Patienten einzeln herzustellen“, erklärt Brossart.

Fehlschläge inbegriffen

Allerdings führt der einfache Weg nicht immer zum Erfolg. So zeigte sich vor Kurzem in großen Studien, dass Impfungen die Lebensdauer schwer kranker Melanom-Patienten verkürzten. In den Studien bekamen die Probanden Antigene direkt in die Haut gespritzt. „Vermutlich löste die Therapie bei diesen Patienten eine Toleranz gegen den Tumor aus. Denn unreife dendritische Zellen schalten T-Zellen ab“, sagt Schuler. Bei den fehlgeschlagenen Studien kannten die Forscher den Reifegrad der Zellen nicht, welche die gespritzten Antigene aufnahmen. „Wir züchten dendritische Zellen außerhalb des Körpers, weil wir so messen und kontrollieren können, wie sie sich entwickeln“, sagt Schuler. Er aktiviert seine Zellen mit einem Cocktail aus stimulierenden Substanzen.

Schuler und seine Frau feilen ständig an ihren Methoden. Ihr neuester Ansatz hat die veränderten Eiweiße im Visier, die den Unterschied zwischen einer Krebszelle und einer gesunden Zelle ausmachen. Die Zusammensetzung solcher mutierten Eiweiße variiert von Krebsart zu Krebsart und von Patient zu Patient. Schulers Strategie zielt nun auf die fünf bis fünfzehn mutierten Gene ab, die den jeweiligen Tumor antreiben. Diese Gene wollen sie aufspüren, deren Bauplan vervielfältigen und als Boten-RNA den dendritischen Zellen verabreichen. Diese stellen daraus dann die mutierten

Eiweiße her. „Die RNA-Technologie dürfte es uns erlauben, jeden Tumor mit einem maßgeschneiderten Impfstoff an seiner Achillesferse zu erwischen“, sagt Schuler. So programmiert, lenken die dendritischen Zellen die T-Killerzellen gezielt auf die veränderten Strukturen der mutierten Tumor-Antigene: Die Immunantwort erfolgt nur gegen Krebszellen.

Risiko und Nutzen abwägen

Vielleicht beflügeln zusätzliche Waffen demnächst die Impfstherapie. So haben Forscher eine Schwachstelle in Melanomzellen aufgespürt: eine Mutation im Tumoreiweiß BRAF, die etwa 60 Prozent aller Patienten aufweisen. Das mutierte Eiweiß signalisiert der Zelle, sich fortwährend zu vermehren. Chemiker entwickelten einen Wirkstoff, der speziell die mutierte Form blockiert und damit gesunde Zellen schont. Ergebnis einer Studie: Bei 24 von 32 Patienten bildete sich der Tumor teilweise zurück, bei zwei Patienten verschwand er sogar vollständig. Allerdings wucherte er nach einigen Monaten erneut. Schuler hofft, dass der BRAF-Hemmer bald als Arzneimittel zugelassen wird. „Dann könnten wir den Wirkstoff mit unserer Methode kombinieren.“ Der Immunologe verspricht sich bessere Impfergebnisse, wenn der Hemmstoff die Tumorlast zuvor gesenkt hat.

Weiter könnte der Antikörper Ipilimumab die Impfstoffbehandlung vieler Tumore erleichtern. Krebszellen schützen sich, indem sie die Abwehr lahmlegen. Ipilimumab löst diese Bremse, macht damit Tumore besser angreifbar. Die US-Arzneimittelbehörde prüft derzeit in einem beschleunigten Verfahren, ob sie die Substanz zulässt. Wie eine klinische Studie der Harvard-Universität in Boston (USA) ergab, verlängert der Wirkstoff die Überlebensdauer schwer kranker Melanom-Patienten im Schnitt von 6,4 auf 10,1 Monate. Doch die Nebenwirkungen sind enorm: Bei jedem Sechsten kam es zu schweren Autoimmunerkrankungen. In Verbindung mit einer Impfung könnte es aber genügen, Ipilimumab nur so lange einzusetzen, bis die Abwehr ausreichend gestärkt ist.

Brossart fasst den Stand der Forschung zusammen: „Immer mehr Daten zeigen, dass Patienten von einer Krebsimpfung profitieren, doch wir müssen die Ergebnisse der laufenden Studien abwarten.“ Professor Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen, rät daher zur Vorsicht. „Nicht zugelassene Tumorimpfungen sollten ausschließlich in klinischen Prüfungen stattfinden. Nur diese garantieren, dass Risiko und möglicher Nutzen der Therapie vorher sorgfältig und von einer unabhängigen Arzneimittelbehörde gegeneinander abgewogen wurden.“

Brossart ergänzt: „Es ist wichtig, dass nur Einrichtungen Krebsimpfungen anbieten, die damit Erfahrung haben. Wer falsch impft, kann damit auch Unheil anrichten und eine Toleranz gegen den Tumor auslösen.“ Der Forscher sieht trotzdem ein großes Potenzial. „Das Prinzip funktioniert. Wir müssen die Methoden nur noch optimieren.“