

IMMUNTHERAPIE

Mit körpereigenen Zellen gegen den Krebs

CAR-T-Zellen

Die Krebs-Auftragskiller

Impfstoffe

Tumorbekämpfung nach Maß

Onkolytische Viren

Heilsame Infektion



Michaela Maya-Mrschtik
E-Mail: michaela.maya-mrschtik@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,
fast jeder zweite Mensch in Deutschland wird im Lauf seines Lebens an Krebs erkranken. Die Diagnose ist allerdings kein Todesurteil: dank Jahrzehnten intensiver Forschung stehen Ärzten und Patienten zahlreiche Therapien zur Verfügung, die Tumoren schrumpfen oder gar verschwinden lassen können.

Eine Strategie, die in den letzten Jahren für besonders viel Furore sorgt, ist die Immuntherapie. Mit immer feineren Werkzeugen lehren Ärzte damit dem körpereigenen Abwehrsystem, die Krebszellen zu erkennen und zu bekämpfen. Mit erstaunlichen Erfolgen – aber auch einigen Tücken. In diesem Kompakt fassen wir verschiedene Ansätze dieser revolutionären Technologie zusammen. Ergänzend dazu stellt in diesem Kompakt auch der Arzneimittelhersteller MSD Sharp & Dohme GmbH einige Projekte in einer Sonderveröffentlichung vor.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihre

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 10.12.2018

IMPRESSUM

CHEFREDAKTEURE: Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.)
REDAKTIONSLINTER: Dr. Daniel Lingenhöhl
ART DIRECTOR DIGITAL: Marc Grove
LAYOUT: Oliver Gabriel, Marina Männle
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe
PRODUKTMANAGEMENT DIGITAL: Antje Findekle, Dr. Michaela Maya-Mrschtik
VERLAG: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE229038528
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle
MARKETING UND VERTRIEB: Annette Baumbusch (Ltg.), Michaela Knappe (Digital)
LESER- UND BESTELLSERVICE: Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

BEZUGSPREIS: Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer
ANZEIGEN: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an service@spektrum.de.

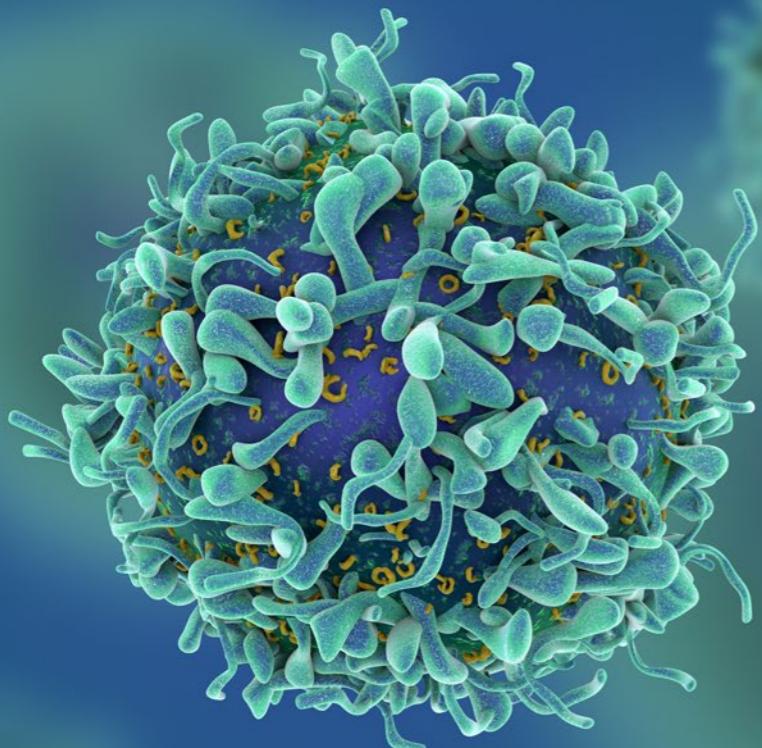
Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2018 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

Diese Publikation enthält auf den Seiten 27 bis 36 eine Anzeigenveröffentlichung der MSD Sharp & Dohme GmbH.

INHALT

CG TOOLBOX / GETTY IMAGES /ISTOCK

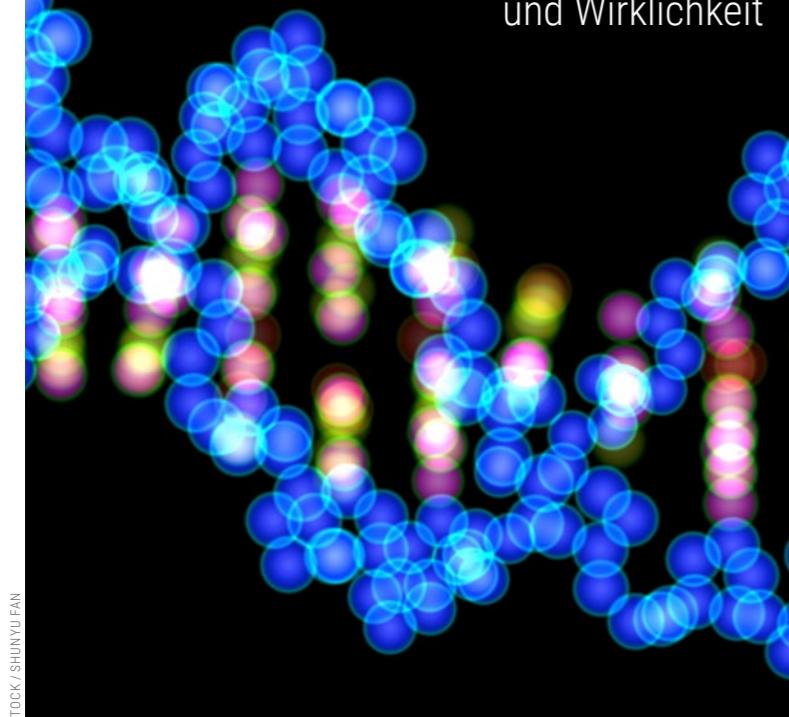
SEITE
04



BASISWISSEN
Fünf Fakten über
Immunonkologie

SEITE
38

GENTHERAPIE
Zwischen Wunsch
und Wirklichkeit



UNOL / GETTY IMAGES /ISTOCK

SENESZENZ
Zombies töten,
um jung zu bleiben

SEITE
45

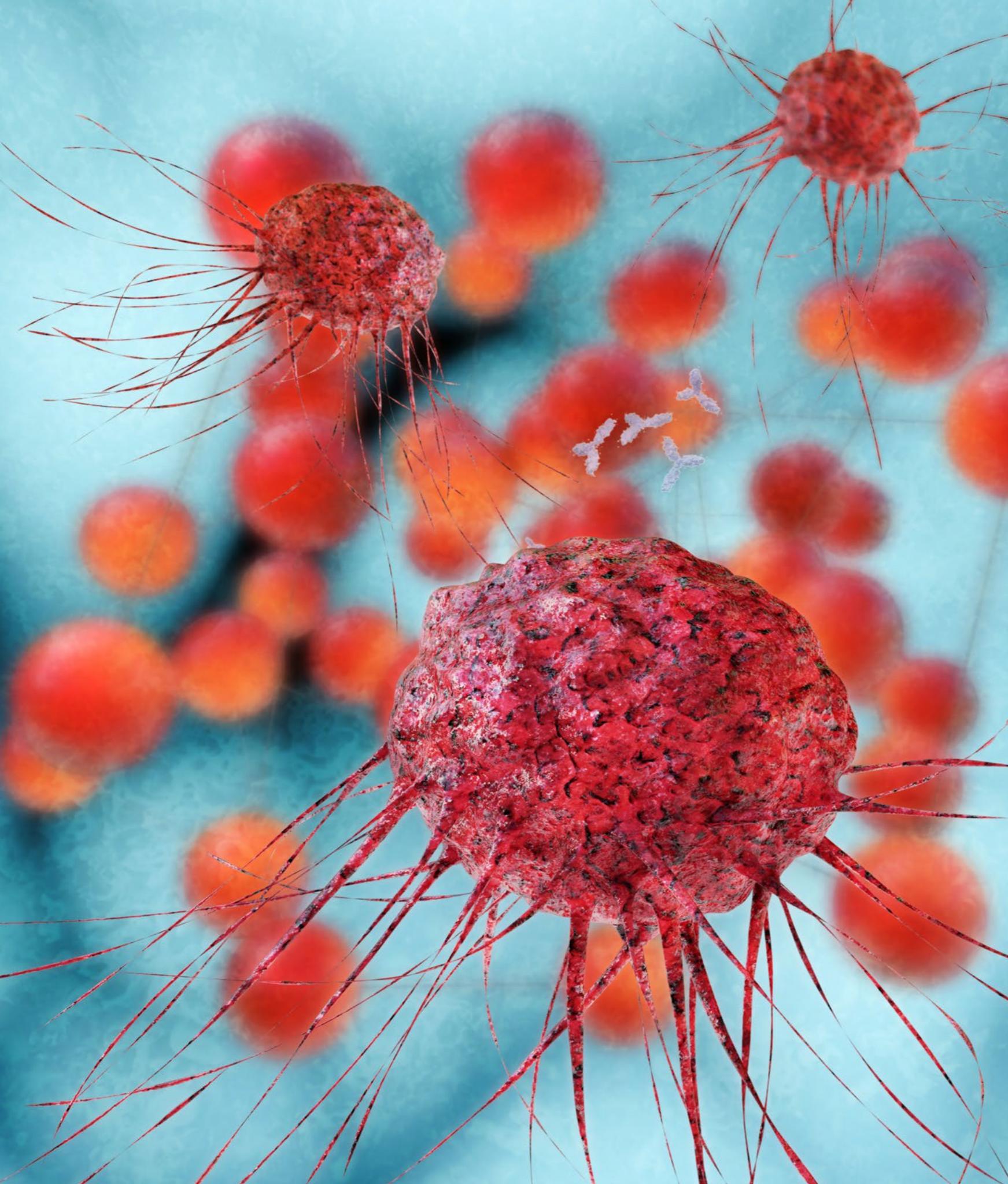


TUMOR-IMMUNOTHERAPIE
Patient im Selbstversuch

SEITE
78

ISTOCK / SHUNYU FAN

- 11 CAR-T-THERAPIE
Auftragskiller gegen Krebszellen
- 21 MODIFIZIERTE CAR-T-ZELLEN
Steuerbare Tumorbekämpfung
- 27 ANZEIGE DER MSD SHARP & DOHME GMBH
PD-1-Checkpoint-Hemmer:
ein Meilenstein in der Krebstherapie
- 34 ANZEIGE DER MSD SHARP & DOHME GMBH
Lässt sich der Erfolg einer Therapie
vorhersagen?
- 37 TRANSGENE IMMUNZELLEN
Krebsjäger direkt im Körper erzeugt
- 54 IMPFSTOFFE
Krebsbekämpfung nach Maß
- 59 DAMPS
Gefahrensignale aus sterbenden Zellen
- 66 MAKROPHAGEN
Krebsversteck vor Fresszellen aufgedeckt
- 69 VIROTHERAPIE
Mit Viren gegen Krebs
- 73 GLIOBLASTOM
Zika als Therapie gegen Krebs?
- 74 THERAPIE MIT BAKTERIEN
Mit Salmonellen gegen Tumore



BASISWISSEN

FÜNF FAKTEN ÜBER IMMUNONKOLOGIE

von Ulrike Gebhardt

Die moderne Krebsforschung findet: Unser Körper hat eigentlich die besten Waffen gegen Tumoren im eigenen Arsenal. Die Immunonkologie soll sie sinnvoll schärfen.

C AR-T-Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren, Tumorimpfung: Was ist Immunonkologie?

Der stärkste Helfer ist schon da: Die körpereigene Immunabwehr. Sie kann Krebszellen erkennen und abtöten – tut dies allerdings nicht immer. Denn manchmal ist ein Tumor unsichtbar für die angriffslustigen Immunzellen oder hemmt sie. Manchmal weckt er auch die helfende, unterstützende Seite der Körperabwehr, wodurch das Tumorwachstum sogar gefördert wird. Solche Prozesse versucht die Immunonkologie zu verstehen – immer mit dem Ziel, das Immunsystem aktiv gegen den Tumor aufzubringen.

Das Schlagwort Immunonkologie taucht meist mehr im Kontext der Pharmaindustrie auf. Dabei sind die Versuche, mit Hilfe von Immuntherapien Durchbrüche bei der Behandlung von Krebs zu erzielen, viel älter als die neue Bezeichnung. Und in den letzten Jahren wurden tatsächlich außerordentliche Fortschritte und beeindruckende Therapieerfolge erzielt, selbst in aussichtslosen Situationen. Aber: »Sie ist noch weit davon entfernt, eine Wunderwaffe zur Krebsbekämpfung zu werden. Schon einfach deswegen, weil sie weder bei allen Patienten noch

bei allen Tumorarten wirksam ist«, erklärt der Krebsforscher Bruno Sainz von der medizinischen Fakultät der Universität Madrid.

Grob unterscheiden kann man passive und aktive Immuntherapien. Zur ersten Gruppe gehören beispielsweise Medikamente aus Antikörpern, die sich direkt gegen Merkmale auf Krebszellen richten. Dazu zählen auch die so genannten Checkpoint-Inhibitoren, die eine Gruppe von Immunzellen dazu bringen, Krebszellen anzugreifen. Die aktive Immuntherapie versucht dagegen, die Aufmerksamkeit der körpereigenen Immunzellen auf typische Tumormerkmale zu lenken, damit sie den Krebs erkennen und zerstören. Versuche mit Tumorimpfungen laufen, ebenso wird mit einem »adoptiven Zelltransfer« experimentiert, bei dem Immunzellen aus dem Körper gewonnen, genetisch verändert (und dabei auf den Tumor abgerichtet) und dem Patienten zurückgegeben werden.

Erste Erfolgserlebnisse mit dem adoptiven Zelltransfer erzielte man bereits vor knapp 30 Jahren. Eine Gruppe von Immunzellen, die T-Zellen, wurden dazu von US-amerikanischen Forschern aus dem Tumorgewebe isoliert, im Labor 1000-fach vermehrt und dem Patienten zurückgege-

»Sie ist noch weit davon entfernt, eine Wunderwaffe zur Krebsbekämpfung zu werden«

[Bruno Sainz]

»Ohne das Immun- system haben wir keine Chance gegen den Tumor«

[Falk Nimmerjahn]

ben. Bei einigen Schwerkranken bildete sich der metastasierende Hautkrebs zurück, Hoffnungen wurden geweckt. Doch die Erfolge waren meist kurz, die im Labor vermehrten Immunzellen überlebten im Körper der Patienten nicht sehr lange. Seitdem hat sich allerdings viel getan, und eine Weiterentwicklung der Methode stand 2017 bei der amerikanischen Behörde FDA kurz vor der Zulassung. (Red. Anm.: 2018 wurden bereits zwei solche Therapien in den USA zugelassen.)

Über zwei erstaunliche Therapieerfolge mit dieser CAR-T-Zell-Immuntherapie (CAR: chimärer Antigenrezeptor) wird in diesem Zusammenhang häufig berichtet. Einer davon rettet das Leben von Emily Whitehead: Sie erkrankte als Fünfjährige an einer besonders aggressiven Variante der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Trotz Chemotherapie kam der Krebs zweimal zurück. 2012 isolierten Ärzte des Children's Hospitals of Philadelphia Abwehrzellen aus ihrem Blut und statteten diese gentechnisch mit dem Erkennungsmolekül für Protein CD19 aus, das Emilys Krebszellen auf der Oberfläche trugen. Die veränderten T-Zellen erledigten ihren Job – 2017 war Emily seit sechs Jahren tumorfrei.

Auch William Ludwig aus New Jersey, ebenfalls schwer an Leukämie erkrankt, verdankt der Technik sein Leben. Im Jahr 2010, nach der dritten Infusion der auf seinen Krebs abgerichteten Immunzellen, erlitt Ludwig allerdings einen schweren Zusammenbruch und kämpfte auf der Intensivstation um sein Leben. Die Aktivität der Immunzellen hatte einen »Zytokinsturm« entfacht. Nach einem Monat war alles überstanden. Die veränderten T-Zellen hatten rund ein Kilogramm Tumormasse im Körper des 64-Jährigen vernichtet, im Blut und Knochenmark entdeckten die Ärzte keine Krebszellen mehr.

Doch es gibt auch Rückschläge. Die CAR-Therapie bewegt sich auf einem sehr schmalen Grat zwischen Wirksamkeit und Überreaktion – und die größte Herausforderung war und ist ihre Gefährlichkeit gesunden Zellen gegenüber. Die Frage ist immer: Kommt das Gegenüber der in die Immunzellen eingebauten Erkennungsstruktur wirklich nur auf Tumor- oder auch auf gesunden Körperzellen vor? Zwei Krebspatienten starben vor fünf Jahren beispielsweise bei einer mit insgesamt neun Teilnehmern durchgeföhrten Studie, weil die T-Zellen dieser beiden nicht nur das anvi-

sierte, für die Metastasen typische Molekül MAGE-A3 erkannten, sondern auch mit dem strukturell ähnlichen MAGE-A12 reagierten. Dieses kommt im Hirngewebe vor. Die zur Bekämpfung des Tumors eingesetzten Immunzellen zerstörten auch Neurone, mit tödlichem Ausgang.

Was ist das Besondere der neuen Therapieansätze?

Einer der Väter der Checkpoint-Immuntherapie, der Immunologie James P. Allison von der University of Texas, brachte es anlässlich der Verleihung des Paul-Ehrlich-und-Ludwig-Darmstaedter-Preis 2015 auf den Punkt: »Anstatt nach Zielmolekülen auf den Tumorzellen zu suchen, die wir angreifen können, blockieren wir die Brems- und Kontrollproteine auf den T-Zellen. Dadurch wird das Immunsystem entfesselt und kann erfolgreich gegen verschiedene Arten von Krebs vorgehen.«

Dieser Satz drückt das Spannungsfeld aus, in dem sich die Krebs-Immuntherapie seit ihrer Geburtsstunde vor mehr als 120 Jahren stets bewegt. Kann das Immunsystem überhaupt auf Krebs reagieren? Schließlich sind es ja – wenn auch veränderte, aber dennoch – körpereigene Zellen,

die angegriffen werden sollen. Ihnen gegenüber verhält sich die Immunabwehr prinzipiell tolerant. Das ist notwendig und eine durch eine Fülle von Kontrollen, »Bremsen«, gesichert, weil die Immunabwehr autoimmun sonst permanent den eigenen Körper angreifen würde.

Dass das Immunsystem Tumorzellen zerstören kann, weiß man spätestens seit 1890. William Coley, ein junger Chirurg am New York Memorial Hospital, operierte damals einen Patienten zweimal an einem Sarkom an der linken Wange. Doch der Tumor, so groß wie ein Ei, erschien erneut, dieses Mal hinter dem Ohr. Dort konnte ihn Coley nur teilweise wegoperieren und zu allem Übel entzündete sich die Wunde. Bakterien breiteten sich aus, der Operierte bekam Fieber. Dann beobachtete der Arzt aber das Unglaubliche: Mit jedem Fieberschub schrumpfte der Tumor, schließlich war er ganz verschwunden.

Coley spürte das Potenzial seiner Entdeckung und behandelte im Zuge seiner Laufbahn insgesamt rund 1000 Patienten, die einen inoperablen Tumor trugen, mit einem Cocktail aus abgetöteten Bakterien. Bei jedem Zehnten von ihnen wurde die Krankheit dadurch deutlich zurückge-

drängt. Was genau ablief, wusste Coley noch nicht. Doch seine Versuche zeigen deutlich: Unter gewissen Umständen kann das Immunsystem einen Tumor angreifen und sogar komplett ausradieren. Um die Sicherungs- und Kontrollmechanismen auszuhebeln, bedarf es jedoch eines massiven Anstoßes, den Coley in Form der Bakterien setzte. Und der heutzutage mit Hilfe von therapeutischen Antikörpern, Checkpoint-Hemmern, Zelltransfer und Tumorimpfung versucht wird.

Die klassischen Behandlungsmethoden, Chemotherapie und Bestrahlung, zerstören all die Zellen im Körper, die sich rasch teilen: also vor allem die Krebs-, aber auch die Immunzellen. »Jede Art von Chemotherapie legt das Immunsystem lahm«, sagt Falk Nimmerjahn, Professor für Experimentelle Immunologie und Immuntherapie an der Universität Erlangen-Nürnberg. Wenn die klassische Therapie mit der Immuntherapie kombiniert werde, müsse man dies beachten. »Therapeutische Antitumorantikörper machen unter maximal immunsupprimierenden Umständen keinen Sinn«, konstatiert Nimmerjahn.

Nach einer Operation und gegebenenfalls Chemotherapie müsse sich der Patient

erst einmal erholen. Wenn er wieder einigermaßen fit sei, könne die Immuntherapie mit einbezogen werden. Das jedoch kann dann den entscheidenden Erfolg bringen. »Eine Krebszelle, die irgendwo im Körper wächst, kann nicht unbedingt durch die Chemotherapie oder Bestrahlung, wohl aber vom Immunsystem erwischt werden. Ohne das Immunsystem haben wir keine Chance gegen den Tumor«, erläutert Nimmerjahn.

Gibt es schon praktische Anwendungen?

Ende der 1990er Jahre wurden die ersten monoklonalen Antikörper für die Krebstherapie zugelassen, zum Beispiel der Antikörper Trastuzumab bei metastasierendem Brustkrebs. »Heutzutage sind tumorspezifische Antikörper in der Therapie weit verbreitet«, betont Immunologie Nimmerjahn. Sein Team in Erlangen interessiert: Wie genau wirken die Antikörper eigentlich? Eine Tumorzelle stirbt nicht nur, weil Antikörper binden, für den therapeutischen Effekt werden andere Immunzellen gebraucht, etwa die Fresszellen (Makrophagen) und Killerzellen (NK-Zellen). Die Antikörper markieren den Tumor und bieten den Immunzellen Ankerplätze, von wo aus sie die Krebszellen zerstören. Die neuen Generationen an

therapeutischen Antikörpern seien auf dieses Wechselspiel zwischen Antikörper und Fress- beziehungsweise Killerzellen hin optimiert, erklärt Nimmerjahn.

Seit Mitte des Jahres 2016 ist in Deutschland eine erste onkolytische Immuntherapie gegen den schwarzen Hautkrebs verfügbar. Veränderte Herpesviren werden dabei direkt in den Hauttumor gespritzt. Die Viren sind daraufhin zugeschnitten, die Tumorzellen zu befallen und abzutöten. Die bei der Zerstörung frei werdenden Tumormoleküle veranlassen das Immunsystem, ebenfalls aktiv zu werden. In klinischen Studien überlebten Patienten im frühen Stadium dank dieser Art der Immuntherapie im Durchschnitt 19,6 Monate länger.

Im Jahr 2010 wurde in den USA ein erster Tumorimpfstoff, Sipuleucel-T, für die Behandlung von Prostatakrebs zugelassen. Dabei werden dem Patienten Immunzellen entnommen, im Labor mit dem Krebsantigen (das Molekül prostataspezifische saure Phosphatase, PAP) und Verstärkerstoffen zusammengebracht und dem Erkrankten schließlich zurückgegeben. Nach zahlreichen enttäuschenden Versuchen, das Immunsystem mit einer Impfung auf den Tumor aufmerksam zu machen, war

dieser Ansatz einigermaßen viel versprechend. In einer Studie verlängerte sich die Überlebenszeit von 21,7 auf 25,8 Monate. In Deutschland ist der Impfstoff nicht verfügbar, 2015 zog der Hersteller Dendreon aus zunächst unbekannten Gründen zurück. Auch das deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) urteilte schließlich negativ über das Präparat: Nach damaliger Studienlage schien es den Patienten keine deutlichen Vorteile zu verschaffen.

Das Spitzenprodukt der Krebsimmuntherapie und wohl der Grund für die aktuelle Euphorie sind die Checkpoint-Inhibitoren. »Das Aufregendste an der Checkpoint-Therapie ist die auffällig lange Antwort einiger Patienten auf die Behandlung«, sagt Philippe Amanda vom Dana-Farber Cancer Institute in Boston. Bei rund jedem Fünften mit einem malignen Melanom ist das der Fall, bei einigen Teilnehmern der ersten Studien befindet sich der Hautkrebs nun schon seit seit 13 Jahren auf dem Rückzug.

Die ersten Checkpoint-Inhibitoren wurden 2011 zur Therapie des fortgeschrittenen schwarzen Hautkrebses zugelassen. Der therapeutische Antikörper Ipilimumab beispielsweise blockiert ein wichtiges

Bremsprotein auf T-Zellen (das CTLA-4), das die Antitumorwirkung normalerweise hemmt. Inzwischen gibt es weitere Ansatzpunkte und neue Antikörper, die versuchen, die Sicherungs- und Kontrollpunkte der Immunabwehr außer Kraft zu setzen, um die Immunantwort gegen verschiedene Krebsarten zu steigern.

Ein großer Haken bei der Sache ist, dass die Mehrheit der Patienten auf die bisher verfügbaren Inhibitoren nicht anspricht. »Beim Melanom reagieren nur 30 bis 40 Prozent, beim Bronchialkarzinom 20 bis 30 Prozent der Betroffenen«, gibt Alfred Zippelius, Leiter des Labors für Tumormunologie am Universitätsspital Basel, zu bedenken. Man solle unbedingt mehr Zeit und Geld in die Diagnostik stecken, um herauszubekommen, bei wem eine solche Therapie überhaupt Sinn mache, fordert Falk Nimmerjahn.

Patienten, bei denen sich im Tumorge webe viele T-Zellen fänden, sprächen besonders gut auf Checkpoint-Inhibitoren an. »Wenn keine Abwehrzellen da sind, ist der Tumor für das Immunsystem unsichtbar. Ich kann eine Immunantwort auf den Tumor nur verstärken, wenn sie in Ansätzen bereits vorhanden ist«, weiß Nimmer-

jahn. Eine vorzeitige Prüfung, welcher Patient geeignet sei, erspare zudem unnötiges Leid. Denn die Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren seien, so Nimmerjahn, zum Teil drastisch.

Ob sich ein Patient für eine Immuntherapie eignet, könnte sich zukünftig auch über die Erstellung einer Art »Landkarte der Immunzellen« rund um den Tumor feststellen lassen. Aktivität und Anwesenheit bestimmter Abwehrzellen ließen Rückschlüsse auf die Eignung einer Immuntherapie zu – beachtet werden muss bei allem aber auch, dass der Tumor offenbar recht früh im Krankheitsgeschehen Einfluss auf die Immunzellen nimmt und sie für seine eigenen Ziele gewinnen kann. Miriam Merad von der School of Medicine at Mount Sinai kommt daher zum Schluss, dass Therapien, die das Immunsystem mit einbeziehen, früh angewendet werden sollten: Möglichst dann, wenn sich die Abwehr noch gegen den Tumor aufbringen lässt.

Welche Risiken lauern?

Bei der Immuntherapie liegen Wirkung und Nebenwirkung extrem dicht beieinander. »Ich kann herausragende, positive Ef-

fekte auslösen, Patienten können aber auch sterben«, berichtet Immunologe Nimmerjahn. Denn die zum Schutz vor dem Selbstangriff errichteten Barrieren werden gelockert, was das Immunsystem in Richtung Autoimmunität drängt. Zeigen sich die Anzeichen einer autoimmunologischen Reaktion während der Therapie, muss sofort mit Medikamenten wie Kortison gegengesteuert werden.

Victor Kölzer, Pathologe am Kantonsspital Baselland, berichtet über eine junge Patientin, die – obwohl mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt – verstorben war. Wie sich herausstellte, waren die Metastasen, die von ihrem schwarzen Hautkrebs ausgegangen waren, die Todesursache. Die Autopsie brachte noch anderes ans Licht: Als Auswirkung der Checkpoint-Therapie hatten die enthemmten Immunzellen an verschiedenen Orten im Körper eigenes Gewebe angegriffen und Schäden an Herz, Gehirn, Leber und Knochenmark verursacht. Selbst nach einer erfolgreichen Krebstherapie hätte die Frau also mit schweren Langzeitfolgen zu kämpfen gehabt. Bemerkt hatten die Mediziner trotz modernster diagnostischer Überwachung bis zum tragischen Ausgang nur eine Lungenentzündung.

Was sind die Hürden, die Herausforderungen der Immuntherapie bei Krebs?

Es geht um dramatische Einzelschicksale, viel Leid, das ist keine Frage. Es geht aber auch um viel Geld – um einen weltweit jährlichen Markt von schätzungsweise 50 Milliarden Dollar, sollten die Immunonkologika ihr volles Potenzial entfalten. Geld und Umsatz sind keine guten Ratgeber, ein zu schnelles Vorgehen kann angesichts der komplexen Vorgänge ziemlich verheerende Auswirkungen haben. Als fataler Irrweg stellte sich etwa heraus, mit Hilfe eines therapeutischen Antikörpers die Vermehrung von Fresszellen, den Makrophagen, und deren Vorläufer, den Monozyten, im Körper von Krebspatienten hemmen zu wollen: Wie sich heraustellte, können Fresszellen unter gewissen Umständen das Tumorwachstum sogar fördern. Falsch wäre nun aber auch der Gegenschluss, erläutert Immunologie Nimmerjahn: »Fresszellen generell als tumorfördernd zu bezeichnen, ist falsch.« Das Immunsystem braucht die Fresszellen sogar, um den Tumor zu bekämpfen, und Immuntherapeutika brauchen Fresszellen ebenfalls, um etwas zu bewirken.

Das Immunsystem ist eben ein hochgradig vernetztes, kompliziertes System,

das empfindlich auf jegliches Eingreifen reagiert. »Um wirksame Therapien zu entwickeln, muss man erst einmal verstehen, was da im Einzelnen abläuft«, sagt Nimmerjahn. Jede Immunzelle hat zwei Gesichter. Wird sie in einer klassischen Abwehrreaktion zum Beispiel aktiviert, weil sich Viren im Körper vermehren, tut sie alles, um die Eindringlinge wieder hinauszubefördern.

Immunzellen sind aber auch bei Prozessen der Wundheilung vor Ort; auf Reparatursignale reagieren sie dann anders, schütten etwa Botenstoffe aus, die zur Regeneration des Gewebes beitragen. Der Tumor als »Wunde, die niemals heilt« versteht es, die Immunzellen durch Reparatursignale für eigene Zwecke einzuspannen. Immunzellen schütten dann Substanzen aus, die beispielsweise das Wachstum von Blutgefäßen fördern. Bei der Heilung einer Wunde ist das ein hilfreicher Schritt, für den Tumor ebenfalls, denn die über die Blutgefäße herbeigeschafften Nährstoffe und Sauerstoff lassen das Geschwür weiter wachsen.

Man könnte sich die Immuntherapie als Auto mit angezogener Handbremse vorstellen, schreiben der Krebsforscher Bruno Mainz und seine Kollegen von der Universi-

tät Madrid. Steht das Fahrzeug (bei manchen Tumoren, unter bestimmten Umständen) bergab, rollt es rasch den Hügel hinunter, wenn die Bremse gelöst wird. Steht das Auto dagegen auf einer ebenen Fläche oder gar vor einer Steigung, bringt auch das Lockern der Bremse nichts. Das Auto wird sich keine Stück vorwärtsbewegen. Einziger Ausweg ist dann, Benzin nachzufüllen und das Gaspedal zu drücken. Wo das Gaspedal ist, wisstet man erst dann, wenn die Faktoren und Vorgänge ausreichend verstanden seien, die die Immunabwehr auf Angriff stellen, so die spanischen Forscher. Die Immuntherapie ist ein Auto mit viel PS, nur eine vorsichtige Lenkung verhindert, dass es gegen die Wand fährt. ↗

(Spektrum – Die Woche, 48/2017)

CAR-T-THERAPIE

Auftragskiller gegen Krebszellen

von Avery D. Posey, Carl H. June, Bruce C. Levine

Manche Krebserkrankungen lassen sich sogar im fortgeschrittenen Stadium noch erfolgreich behandeln. Mediziner setzen dabei auf künstlich veränderte Immunzellen.



Eigentlich liegt der Gedanke nahe: Im Kampf gegen Krebs sollte das Immunsystem ein mächtiger Verbündeter sein. Doch frühe Versuche, dies klinisch nutzbar zu machen, endeten meist enttäuschend. Mittlerweile kennen wir den Grund dafür – die Forscher hatten nicht genug getan, um einen Hauptakteur des Immunsystems zu stimulieren, nämlich die T-Lymphozyten oder kurz T-Zellen. »scharfschaltet«, damit sie Tumorzellen besser erkennen und attackieren können, dann schickt man das Immunsystem quasi mit Papierfliegern und Luftgewehren in die Schlacht gegen Krebs.

Erste Hinweise, dass man die T-Zellen für diesen Kampf beträchtlich aufrüsten muss, gab es schon in den 1980er Jahren.

Avery D. Posey ist Dozent für Pathologie und Labormedizin an der University of Pennsylvania in Philadelphia.

Carl H. June arbeitet an der gleichen Einrichtung als Professor für Pathologie und Labormedizin. **Bruce C. Levine** ist ebenda Professor für Gentherapien gegen Krebs. Offenlegung von Interessenkonflikten: Wie zahlreiche andere Krebsforscher auch, stehen die Autoren in geschäftlicher Beziehung zu profitorientierten Unternehmen. Dazu gehören Novartis, Tmunity Therapeutics und weitere Firmen, die mit Zelltherapien und Krebsforschung befasst sind.

Um die Immunreaktion zu verstärken, entnahmen Wissenschaftler damals T-Zellen aus Patienten, veränderten sie im Labor und gaben sie in viel größerer Zahl wieder in den Körper des Patienten zurück. Die Behandlung half einigen Erkrankten, doch meist hielt die Wirkung nicht lange an: Die künstlich eingebrachten T-Zellen stellten ihre Aktivität schon bald ein.

Um das Problem anzugehen, haben wir gemeinsam mit anderen Forschern eine Strategie ausgearbeitet, die sich in klinischen Studien als höchst vielversprechend erweist. Mitte der 1990er Jahre suchten wir neue Methoden zum Behandeln von HIV-Infektionen. Damals entwickelten zwei von uns (June und Levine) ein Prozedere, mit dem sie T-Zellen von Patienten zahlreicher vermehren, schlagkräftiger und langlebiger machen konnten, als es zuvor möglich gewesen war. In den 2000er Jahren kam ein weiterer innovativer Ansatz auf: die gentechnische Veränderung von T-Lymphozyten, um diese zu befähigen, bestimmte Krebszellen gezielt aufzuspüren und anzugreifen, vor allem Leukämie- und Lymphomzellen. Diese Krebsarten gehen aus weißen Blutzellen respektive deren Vorläufern hervor.

AUF EINEN BLICK

Angeheizte Immunantwort

- 1 Künstlich veränderte Immunzellen, die so genannten CAR-T-Zellen, haben sich als außerordentlich wirksam gegen Leukämien und Lymphome erwiesen.
- 2 Sie verstärken die Abwehrkraft des Organismus gegen bösartige Zellen – können allerdings auch schwere Nebenwirkungen bis hin zum Tod verursachen.
- 3 Durch Weiterentwickeln der CAR-T-Zell-Technologie hoffen Forscher, die Nebenwirkungen besser kontrollieren zu können und Ansätze gegen weitere Krebsarten zu finden, insbesondere gegen solide Tumoren.

In den zurückliegenden Jahren haben Mediziner solche synthetisch veränderten Lymphozyten namens CAR-T-Zellen (CAR steht für »Chimeric Antigen Receptor«) in dutzenden Studien getestet. Insgesamt waren daran beinahe 1000 Patienten mit fortgeschrittenen Leukämien oder Lymphomen beteiligt. Je nach Art der Erkrankung lebt heute mindestens jeder Zweite von ihnen bereits länger als zum Zeitpunkt der Diagnose erwartet, und bei einigen hundert sind keine Anzeichen von Krebs mehr nachweisbar.

Mittlerweile zeichnet sich immer deutlicher ab: Die Behandlung mit CAR-T-Zellen, ob allein oder zusammen mit anderen Therapieverfahren, kann bestimmte Krebs-erkrankungen des Blut bildenden Systems dauerhaft bekämpfen. Nun gilt es, die nächsten Hürden zu nehmen. Forscher müssen klären, ob die CAR-T-Zelltherapie auch gegen andere Krebsarten hilft und ob sich die zum Teil schweren Nebenwirkungen besser kontrollieren lassen. Aber die bisherigen Erfolge sind ermutigend.

Als wir vor vielen Jahren den Weg einschlugen, der uns letztlich zu den CAR-T-Zellen führte, war schon die erste Aufgabe alles andere als einfach. Wir mussten her-

ausfinden, wie man T-Lymphozyten aus Patienten dazu ertüchtigen kann, Pathogene im Körper wirksamer abzutöten. Sie werden aktiv, wenn sie Signale von anderen Immunakteuren erhalten, den dendritischen Zellen (englisch: dendritic cells, DCs). Dann legen die T-Zellen richtig los: Sie teilen und vermehren sich und produzieren zahlreiche Kopien ihrer selbst, die allesamt die gleiche, von den DCs vorgegebene Zielstruktur attackieren – und sie schütten Zytokine aus, Proteine also, die die Immunreaktion noch weiter verstärken. Nach einigen Tagen lässt die Aktivität der T-Zellen nach, so dass der Organismus mitsamt seinem Immunsystem zum Normalzustand zurückkehrt.

Mitte der 1990er Jahre, während wir an HIV forschten, entschlossen sich June und Levine, diesen natürlichen Mechanismus zu verbessern. Hierfür wollten sie T-Zellen im Labor stimulieren. Der Plan lautete, einem Patienten einige T-Zellen zu entnehmen, sie zu aktivieren und viel stärker zu vermehren als im Organismus möglich, und schließlich wieder in den Erkrankten zurückzubringen. Dann, so unsere Hoffnung, würde die Immunantwort des Patienten dermaßen verstärkt, dass sie die

HIV-Infektion – sowie die zahlreichen weiteren Infektionen bei Aids – bekämpfen könnte.

Zuerst mussten wir aber herausfinden, wie sich die T-Zellen aktivieren lassen. Theoretisch konnten wir sie mit DCs desselben Patienten zusammenbringen, damit diese das entsprechende Signal geben. Doch besonders bei Aids- und Krebskranken schwanken Zahl und Qualität der DCs beträchtlich. Deshalb entschieden wir uns dafür, einen künstlichen Ersatz zu entwickeln. Wir kamen auf kleine magnetische Kugelchen, die wir mit zwei Proteinsorten beschichteten. Wie wir feststellten, ahmen solche Kugelchen die stimulierende Wirkung der DCs nach und übertreffen sie sogar; die Zahl der T-Zellen lässt sich damit etwa verhundertfachen. Das Verfahren ist heute eines der wichtigsten, um T-Zellen im Labor zu aktivieren und zu vervielfältigen und anschließend in Experimenten oder klinischen Studien einzusetzen.

Wenn der Organismus einen Immunangriff gegen Krebszellen initiiert, steht er vor zwei großen Herausforderungen. Erstens sind die »Feinde« aus seinen eigenen Zellen hervorgegangen. Da das Immunsystem körpereigenes Gewebe normalerweise

verschont, tut es sich oft schwer damit, entartete von normalen Zellen zu unterscheiden. Zweitens nutzen Krebszellen viele Tricks, um der Körperabwehr zu entgehen. Sie schaffen beispielsweise ihr eigenes Mikromilieu, worin sie sich vor den Immunzellen verstecken – und sie vereiteln Abwehrreaktionen, unter anderem, indem sie körpereigene Immunbremsen missbrauchen, die Immuncheckpoints.

Doppelte Sicherheitsprüfung seitens der Körperabwehr

Um gesundes Körpergewebe vor dem »Beschuss durch eigene Truppen« zu schützen, nimmt eine T-Zelle einen Sicherheitscheck vor, bevor sie eine Krebszelle attackiert: Sie prüft, ob auf deren Oberfläche zwei bestimmte Molekülsorten vorhanden sind. Bei der einen handelt es sich um große Proteinkomplexe namens MHC (Major Histocompatibility Complex, deutsch: Hauptgewebeverträglichkeitskomplex). MHC-Moleküle verbinden sich mit Bruchstücken jener Proteine, die in der Zelle produziert werden, und weisen die Zelle damit nach außen hin als harmlos oder schädlich aus; die von ihnen präsentierten Proteinfragmente sind Antigene, kön-

nen also von den Akteuren der Immunabwehr spezifisch erkannt werden. Die zweite Molekülsorte umfasst »kostimulatorische Liganden«, die den T-Zellen das Signal zum Angriff geben. Fehlen entweder die antigenpräsentierenden MHC oder die aktiverenden kostimulatorischen Liganden, bleibt die T-Zelle inaktiv und startet keine Attacke. Eine bösartige Zelle hat also mindestens zwei Möglichkeiten, das Immunsystem von sich abzulenken: Entweder sie stellt keine MHC her oder sie prägt kostimulatorische Liganden aus, die die T-Zell-Aktivität bremsen statt ankurbeln.

Doch was, wenn man es nicht den dendritischen Zellen überlässt, den T-Lymphozyten das Ziel vorzugeben, sondern dieses Ziel selbst festlegt – und zwar durch genetische Veränderung der T-Zellen? Man könnte sie beispielsweise gegen ein Antigen scharf machen, das zwar auf Krebszellen vorkommt, aber nicht notwendigerweise von MHC präsentiert werden muss. Und was, wenn man die T-Zellen darüber hinaus noch dazu bringen könnte, ihr Ziel auch ohne zweistufige Sicherheitsprüfung zu attackieren? Beides ist heute möglich, und zwar mit Hilfe der CAR-T-Zell-Technologie.

Einen Monat nach der Behandlung ließen sich keine leukämischen Zellen mehr im Körper des Patienten nachweisen

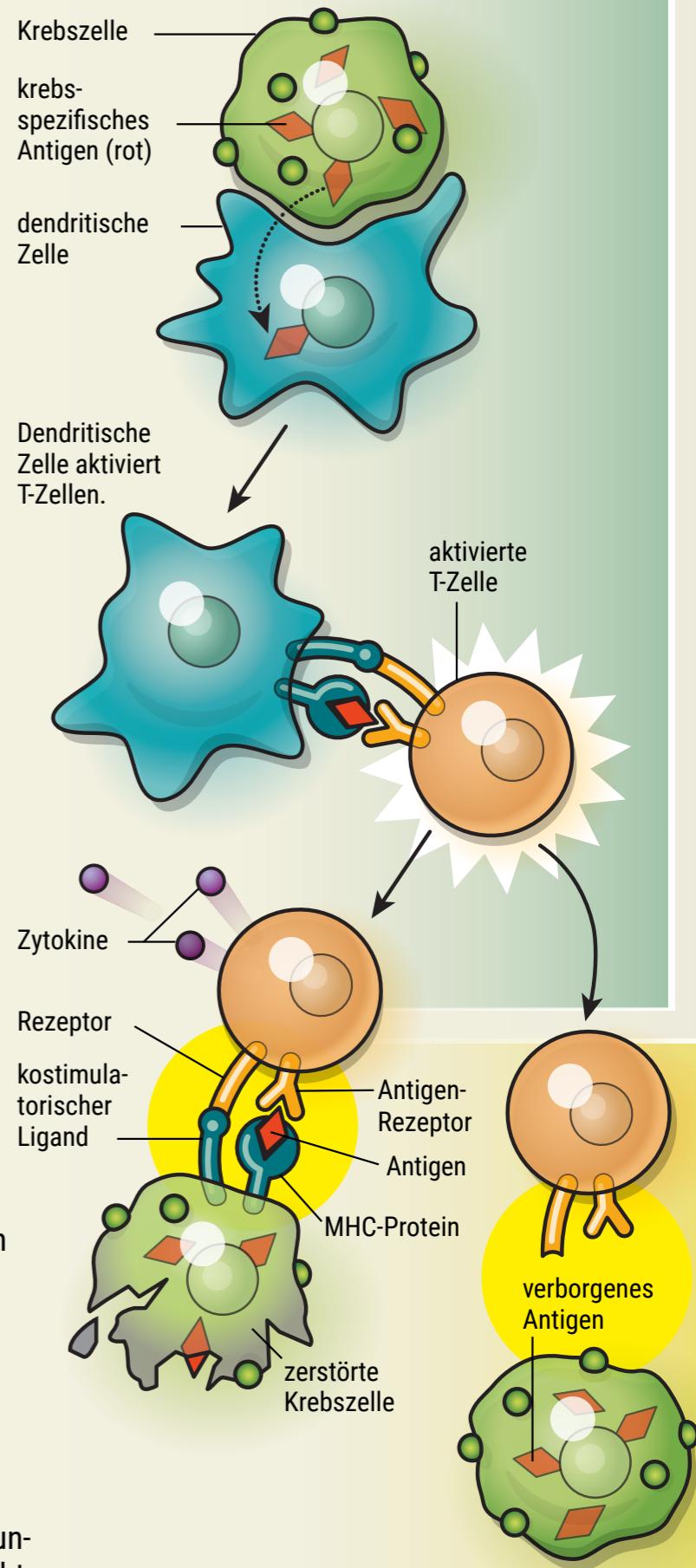
Das Verfahren besteht im Wesentlichen darin, T-Zellen mit Erbanlagen auszustatten, die für ein synthetisches Molekül kodieren, den chimären Antigenrezeptor (CAR). Dieses Molekül kann zwei Dinge auf einmal: Es koppelt an das jeweils interessierende Antigen und aktiviert die T-Zelle anschließend – selbst dann, wenn kostimulatorische Signale fehlen. Wir erreichten das, indem wir Elemente von Antikörpern (spezialisierten Proteinen, mit denen der Organismus normalerweise Bakterien und Viren bekämpft) mit anderen Eiweißstofen kombinierten, die erwiesenermaßen T-Zellen stimulieren. Den antikörperähnlichen Teil des CAR, der aus der Zelloberfläche herausragt, gestalteten wir so, dass er an das von uns ausgewählte Tumorantigen bindet. Der Rest des synthetischen Moleküls, der sich durch die T-Zell-Membran hindurch erstreckt, sendet aktivierende Signale aus, sobald das Tumorantigen angekoppelt hat.

Das Konzept, bei der Krebstherapie auf tumorspezifische Antigene zu zielen, ist natürlich nicht neu. Schon in den 1990er Jahren begannen Mediziner damit, ihre Patienten mit monoklonalen Antikörpern zu behandeln, die an bestimmte Proteine auf

NORMALE IMMUNANTWORT

Ein gesundes Immunsystem kann Krebszellen erkennen und zerstören und tut dies häufig auch. Doch der Prozess ist kompliziert und versagt manchmal. Dendritische Zellen nehmen Proteine auf, die entweder auf oder in bösartigen Zellen zu finden sind. Sie verarbeiten diese Proteine und präsentieren Stücke davon – die Antigene – auf ihrer Oberfläche, um sie den T-Lymphozyten zu zeigen. Die T-Lymphozyten suchen daraufhin sämtliche Zellen im Körper, die sowohl das entsprechende Antigen besitzen als auch einen Proteinkomplex namens MHC, und attackieren diese – vorausgesetzt allerdings, die Zielzellen tragen noch ein drittes Protein, einen kostimulatorischen Liganden.

Nachdem eine T-Zelle das passende Antigen, gebunden an den Proteinkomplex MHC, und einen kostimulatorischen Liganden erkannt hat, greift sie die Tumorzelle an und schüttet Zytokine aus, um weitere Immunzellen anzulocken. Fehlt der Tumorzelle aber entweder der MHC und/oder der kostimulatorische Ligand, wird sie für das Immunsystem unsichtbar und entgeht der Attacke.

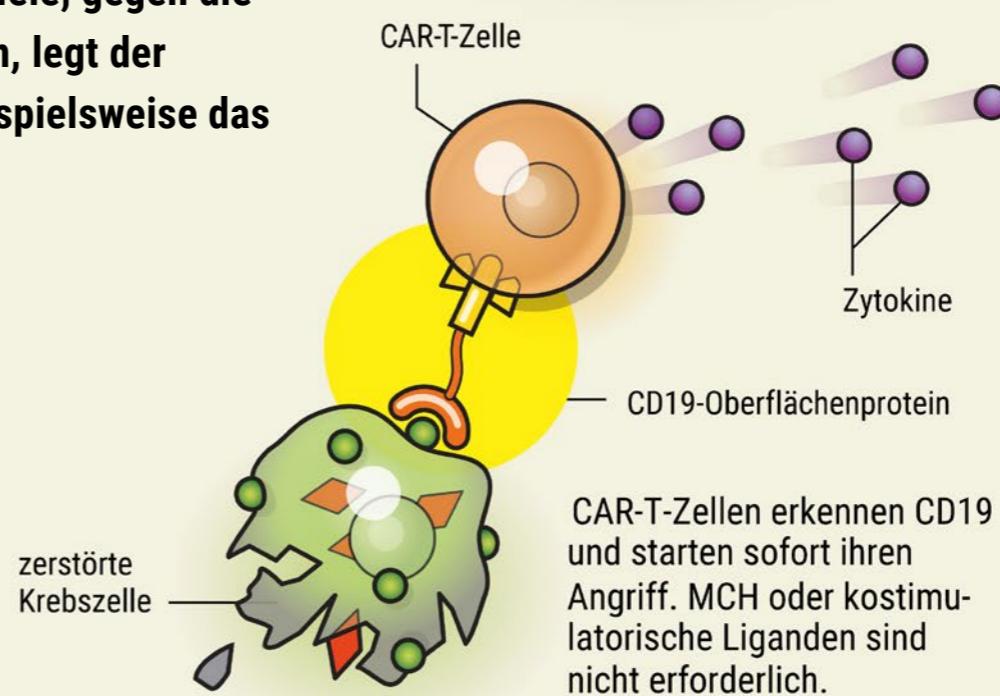
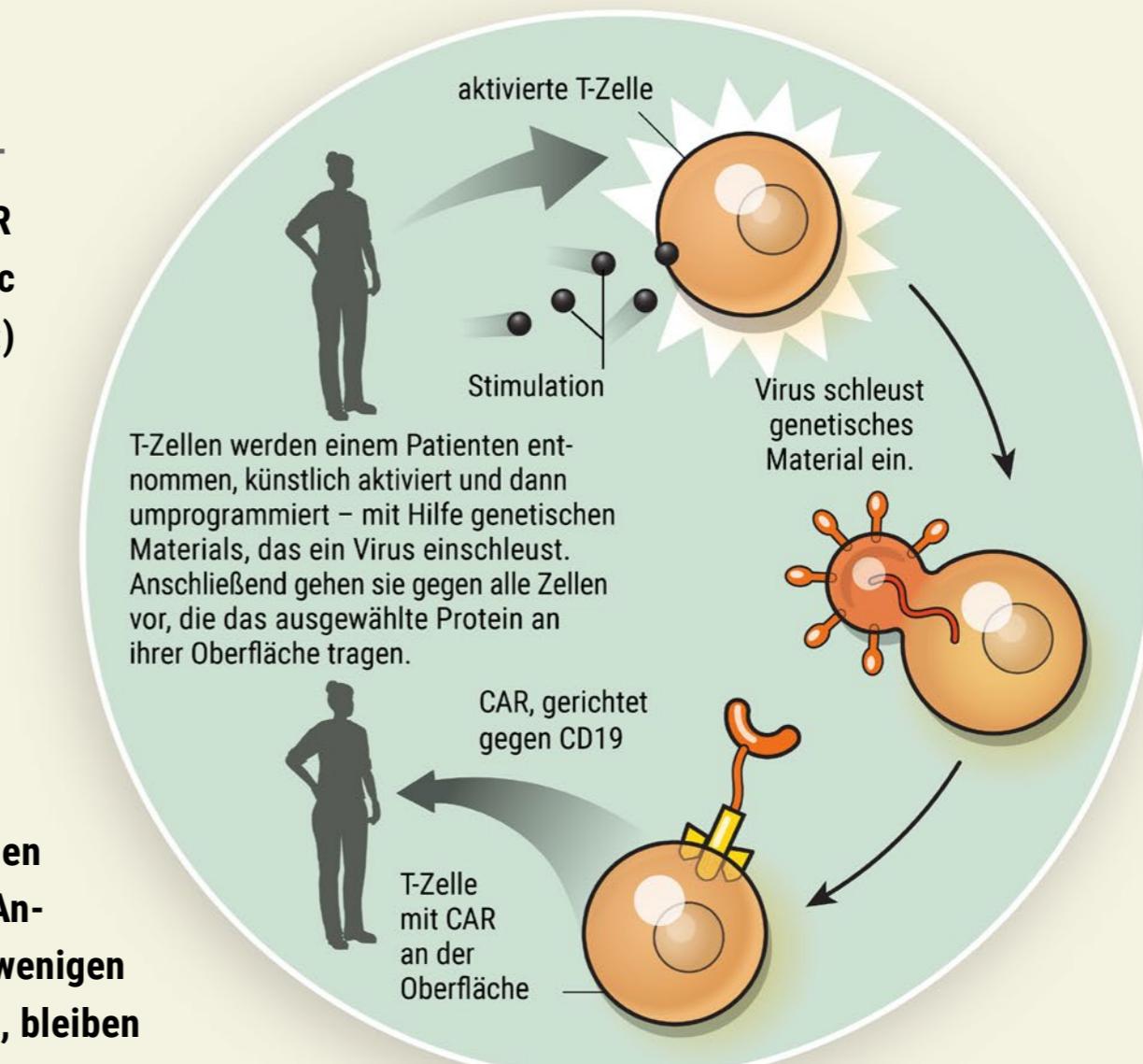


der Oberfläche von Krebszellen binden. Aber Antikörper baut der Organismus nach spätestens einigen Wochen ab. Stattet man hingegen T-Zellen mit ihnen aus, bleiben sie so lange erhalten wie die Zellen, das heißt mitunter mehrere Jahre.

Es erwies sich jedoch als schwierig, die T-Lymphozyten dazu zu bringen, das synthetische CAR-Molekül tatsächlich herzustellen. Wir entschlossen uns, hierfür HI-Viren zu nutzen, da diese bekannt dafür sind, T-Zellen sehr effizient zu infizieren. Wir entfernen aus dem Virusgenom die Erbanlagen, die HIV zu einem tödlichen Krankheitserreger machen, und setzten an ihre Stelle die genetische Bauanleitung für das CAR-Konstrukt. Mit den so veränderten HI-Viren infizierten wir T-Zellen, die wir Patienten entnommen hatten. Daraufhin stellten die Zellen das Molekülkonstrukt her und bauten es in ihre Zellmembran ein.

Wir und andere Teams können T-Zellen mit dieser Technik so manipulieren, dass sie Tumorzellen angreifen, nachdem sie nur ein einziges Antigen auf deren Oberfläche erkannt haben – MHC oder kostimulatorische Liganden sind nicht mehr erforderlich. Die T-Zellen lassen sich dabei so präzise »maßschneidern«, dass sie jede gewünsch-

**FRISIERTE
IMMUNANTWORT**
CAR-T-Zellen (CAR
steht für »Chimeric
Antigen Receptor«)
sind gentechnisch
manipulierte
T-Zellen, die we-
sentlich effekti-
ver wirken als
alles, was der Or-
ganismus selbst
produziert. Im Ge-
gensatz zu normalen
T-Zellen, die ihre An-
griffe meist nach wenigen
Wochen einstellen, bleiben
CAR-T-Zellen monate- oder jah-
relang aktiv. Die Ziele, gegen die
sie dabei vorgehen, legt der
Mensch fest – beispielsweise das
Protein CD19.



te Zielstruktur – und sogar Kombinationen von Antigenen – treffsicher aufspüren.

Mitte der 1990er und Anfang der 2000er Jahre lernten wir, wie man T-Zellen aus HIV-Patienten in CAR-T-Zellen umwandelt, um diese in klinischen Studien zu erproben und fortgeschrittene HIV-Therapien zu entwickeln. Schon bald begannen diverse Arbeitsgruppen auch damit, CAR-T-Zellen gegen Krebserkrankungen einzusetzen. Wir selbst versuchten hier, Ansätze der verschiedenen Techniken – T-Zell-Aktivierung durch magnetische Kügelchen, CAR-Technologie und virale Genfählen – miteinander zu kombinieren. Dabei stellte sich heraus, wie erstaunlich leistungsfähig die manipulierten Immunzellen sein können.

Das perfekte Ziel für eine CAR-T-Zelle wäre natürlich ein Antigen, das nur auf Tumorzellen vorkommt und nirgendwo sonst, aber so etwas ist sehr selten. Da alle entarteten aus normalen Körperzellen hervorgegangen sind, tragen sie im Wesentlichen die gleichen Antigene wie diese. Ging man mit einer CAR-T-Zelltherapie gegen solche gemeinsamen Oberflächenmerkmale vor, würde man zwangsläufig neben dem Tumor auch viel gesundes Gewebe zerstören.

Es gibt jedoch einige bemerkenswerte Ausnahmen. Manche Leukämien und Lymphome beispielsweise gehen aus den B-Zellen hervor, die zu den weißen Blutzellen zählen und als einzige Körperzellen in der Lage sind, Antikörper herzustellen. Ein Mensch kann ohne sie leben, vorausgesetzt, er bekommt hin und wieder künstlich hergestellte Antikörper verabreicht. B-Zellen – und alle bösartigen Zellen, die aus ihnen hervorgehen – tragen ein Oberflächenprotein namens CD19. In anderen gesunden Körpergeweben ist dieses Molekül nicht zu finden. Viele Forscher, darunter wir, sahen in CD19 deshalb schon früh ein attraktives Ziel der CAR-T-Zelltherapie.

Auf Fieber, Atemprobleme und fallenden Blutdruck folgte die vollständige Genesung

Nach Vorversuchen an Mäusen begannen wir 2010 eine klinische Studie mit CAR-T-Zellen, die gegen CD19 gerichtet waren. Bei den ersten drei Patienten handelte es sich um Erwachsene mit fortgeschrittener chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die auf andere Therapieverfahren nicht mehr ansprach. Einer von ihnen war William Ludwig, ein pensionierter Strafvollzugsbeam-

Krebserkrankungen des Blut bildenden Systems sprechen in beispielloser Weise auf die neuen CAR-T-Zell-Therapien an

Aufgerüstete Immunzellen

In den zurückliegenden Jahren haben Wissenschaftler experimentelle Therapieverfahren entwickelt, um die Fähigkeit des Immunsystems zu verbessern, bösartige Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. Als besonders effektiv gegen fortgeschrittene Leukämien und Lymphome hat sich das Verabreichen künstlich veränderter Immunzellen erwiesen, der CAR-T-Zellen. Diese enthalten zwei eingebaute Abkürzungen des Immunmechanismus, welche die Körperfertigwehr enorm verstärken.

Der zehn Jahre zuvor seine Diagnose erhalten hatte und nun mehr als zwei Kilogramm entarteter Zellen in sich trug, die über seinen gesamten Körper verteilt waren. Im August 2010 bekam er eine Milliarde CAR-T-Zellen verabreicht, hergestellt durch gentechnische Veränderung seiner eigenen T-Zellen. Zehn Tage später entwickelte er schweres Fieber, Atembeschwerden und gefährlich niedrigen Blutdruck, weshalb die Ärzte ihn auf die Intensivstation verlegten. Wie wir später herausfanden, hatte Ludwigs Immunsystem massiv überreagiert, weil das Einbringen der CAR-T-Zellen mit einer starken Ausschüttung von Zytokinen einhergegangen war – Signalmolekülen, die eine wichtige Rolle bei Immunreaktionen und Entzündungsprozessen spielen. Im Extremfall kann dies zu einem nicht mehr kontrollierbaren, tödlichen »Zytokinsturm« führen.

Ludwig kam zum Glück durch, und einen Monat später ließen sich keinerlei leukämische Zellen mehr in seinem Organismus nachweisen. Das war ein so unerwartetes, außergewöhnliches Ergebnis, dass die Mediziner eine zweite Gewebeprobe nahmen, um sicherzugehen; sie bestätigte den Befund. Auch bei den anderen beiden Pati-

enten, die wir behandelten, war der Therapieerfolg überwältigend. Heute, mehr als sechs Jahre später, sind Ludwig und einer der anderen noch am Leben und ohne jede Spur einer Leukämie. Wie weitere Untersuchungen ergaben, hatten sich die CAR-T-Zellen im Blut und Knochenmark der Patienten vervielfältigt; jede von ihnen (beziehungsweise von ihren Tochterzellen) hatte zwischen 1000 und 100 000 Tumorzellen abgetötet. Als wir die CAR-T-Zellen einige Monate nach dem Eingriff aus Patientenblut isolierten, zeigten sie sich im Labor immer noch fähig, Leukämiezellen mit CD19-Oberflächenmolekülen zu vernichten. Als eine Art Langzeitwächter waren sie zu einem »lebenden Arzneistoff« geworden, der ständig im Organismus patrouillierte und jeder wiederkehrenden Krebszelle den Garaus machte.

So Aufsehen erregend diese Ergebnisse waren – leider ging uns jetzt das Geld aus, und wir konnten unsere experimentelle Therapie nicht weiter erproben. Gutachter von staatlichen Forschungsorganisationen schätzten die Behandlung als zu risikant ein, weshalb wir keine Fördermittel mehr bekamen. Wir publizierten jedoch Ende 2011 zwei Fachartikel, in denen wir

die vorliegenden klinischen Ergebnisse zusammenfassten. Sie lösten ein starkes Medienecho aus, und schon bald meldeten sich etliche Biotechunternehmen, die bei unserem Arbeitgeber, der University of Pennsylvania, nach Lizenzen für das neue Verfahren fragten.

Schließlich waren wir mit einem unserer Förderanträge erfolgreich und konnten 2012 eine weitere klinische Studie beginnen, dieses Mal mit Kindern, die an akuter lymphatischer Leukämie (ALL) litten. Auf unser Betreiben hin schloss sich die University of Pennsylvania mit dem Pharmaunternehmen Novartis zusammen, damit die weitere Entwicklung und später die behördliche Zulassung des Behandlungsverfahrens finanziert werden könnten. Als diese Partnerschaft bekannt wurde, intensivierten sich rund um den Globus die Anstrengungen um einschlägige Lizenzen und Investitionen, und viele medizinische Forschungszentren gründeten Biotechunternehmen, die neue Varianten der CAR-T-Zell-Technologie zu entwickeln versuchten. Unsere aktuellen Studiendaten zeigen zwölf Monate nach der Behandlung eine Gesamtüberlebensrate bei den Kindern von 62 Prozent. Zum Vergleich: Mit kon-

ventionellen Therapieverfahren liegt sie bei unter 10 Prozent.

In den zurückliegenden Jahren berichteten viele Forschergruppen, die in Partnerschaft mit Pharmaunternehmen arbeiten, über erstaunliche Erfolge beim Behandeln fortgeschrittener Leukämien und Lymphome. In unserem Klinikum haben wir 300 Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt, die auf entartete B-Zellen abzielten. Die Ansprechraten waren je nach Krankheit unterschiedlich. Von den Patienten mit fortgeschrittener chronischer lymphatischer Leukämie profitierte etwa jeder Zweite von deutlichen klinischen Verbesserungen, etwa einem Verschwinden der Leukämiezellen aus dem Körper. Und bei Kindern mit ALL sprachen sogar neun von zehn vollständig auf die Therapie an: Einen Monat nach der Behandlung waren bei ihnen keine Krebszellen mehr nachweisbar.

Niemand weiß, warum die CAR-T-Zell-Therapie nicht bei allen Krebspatienten anschlägt, deren bösartige Zellen CD19-Moleküle tragen. Manchmal scheitert die Behandlung offenbar, weil sich die eingebrachten CAR-T-Zellen im Patienten nicht vermehren oder weil die Evolution des

Krebses neue Leukämiezellen hervorbringt, die keine CD19-Moleküle produzieren und deshalb von den gentechnisch veränderten T-Lymphozyten nicht erkannt werden. Doch auch wenn man diese Fehlschläge einrechnet, sprechen Krebserkrankungen des Blut bildenden Systems in beispieloser Weise auf die neue Methode an. Zwei Unternehmen haben bei der US-Arzneimittelbehörde FDA bereits die Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien beantragt, die sich gegen bestimmte Leukämien beziehungsweise Lymphome richten.

Doch es bleiben noch viele Herausforderungen zu bewältigen. Vor allem gilt es, die schweren Nebenwirkungen der Behandlung zu kontrollieren und möglichst zu vermeiden. Im Allgemeinen kommt es zwar nur selten zu Todesfällen bei den Patienten, doch bei mehreren Menschen mit akuter lymphatischer Leukämie sind im Zusammenhang mit der Therapie tödliche Komplikationen aufgetreten. Das kann mit dem schlechten Gesundheitszustand dieser Patienten zu tun haben, aber auch mit Unterschieden bei den CAR-T-Zellen in verschiedenen medizinischen Einrichtungen.

Eine vordringliche Aufgabe ist es jetzt, CAR-T-Zell-Therapien klinisch zu testen

und – im Erfolgsfall – vielen Patienten mit Krebserkrankungen des Blut bildenden Systems verfügbar zu machen. Im Lauf der kommenden Jahre werden Forscher etliche wissenschaftliche und technische Weiterentwicklungen des Verfahrens in klinischen Studien erproben. Um damit Tumorerkrankungen zu behandeln, die nicht von B-Zellen beziehungsweise ihren Vorfahren ausgehen, müssen die Wissenschaftler Antigene finden, die auf den jeweils interessierenden entarteten Zellen häufiger vorkommen als in gesundem Gewebe. Einer von uns (Posey) forscht in diese Richtung, indem er versucht, eine Immuntherapie gegen Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs zu entwickeln. Das sind allerdings Krebsarten mit soliden Tumoren, die sich noch besser vor dem Immunsystem verstecken und es unterdrücken können als Leukämie- und Lymphomzellen, da sie nicht im Blut zirkulieren. Um solche Tumoren zu bekämpfen, arbeitet Posey an CAR-T-Zellen, die nach einer spezifischen Kombination aus Zucker- und Proteinmolekülen fahnden. Theoretisch sollte diese Zusammenstellung nur auf Krebszellen häufig auftreten, was den potenziellen Schaden begrenzen müsste, den

CAR-T-Zellen in gesundem Gewebe anrichten können.

Der wissenschaftliche Fortschritt verläuft selten geradlinig. Enttäuschungen, widerlegte Hypothesen und Rückschläge sind unvermeidlich. Aber wir haben keinen Zweifel daran, dass die bisherigen Erfolge der CAR-T-Zell-Therapien es rechtfertigen, künftig weiter in diese Richtung zu forschen. ↪

(Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2017)

Maude, S. L. et al.: Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. In: *The New England Journal of Medicine* 371, S. 1507–1517, 2014

Maus, M. V. et al.: Adoptive Immunotherapy for Cancer or Viruses. In: *Annual Review of Immunology* 32, S. 189–225, 2014

Porter, D. L. et al.: Chimeric Antigen Receptor T Cells Persist and Induce Sustained Remissions in Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. In: *Science Translational Medicine* 7, 303ra139, 2015

Spektrum
der Wissenschaft

KOMPAKT

.ANGRIFF AUS DER KÖRPERABWEHR

Wenn das Immunsystem krank macht

FÜR NUR
€ 4,99

Multiple Sklerose | »Wir sind alle infiziert«

Therapien | Ein neuer Weg zur Toleranz

Somatopsychologie | Kranker Körper – kranke Seele

HIER DOWNLOADEN

MODIFIZIERTE CAR-T-ZELLEN

Steuerbare Tumorbekämpfung

von Emmanuelle Vaniet



CAR-T-Zellen können bestimmte Krebserkrankungen äußerst wirksam bekämpfen. Leider lösen sie mitunter schwere Nebenwirkungen aus. Neue Anpassungen sollen diese besser in den Griff bekommen.

CAR-T-Zellen gelten als eine der vielversprechendsten Therapien bei Blutkrebs. Sogar bei Krebskranken, die als unheilbar galten, führte die Behandlung mit den künstlich veränderten Immunzellen bei einigen Patienten zu einem vollständigen Verschwinden der Erkrankung. Einige der ersten Studienteilnehmer sind auch vier Jahre nach der Therapie tumorfrei.

Doch die neue Methode verursacht manchmal schwere, sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Im Sommer 2016 stoppte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA vorübergehend eine klinische Studie, nachdem drei mit CAR-T-Zellen behandelte Leukämiepatienten plötzlich an Hirnschwellungen verstorben waren. Nur fünf Tage nach dem Vorfall erlaubte sie das

Fortsetzen der Versuche, aber wenige Monate später forderte die Therapie zwei weitere Opfer. Im November 2016 wurde die Studie daher komplett eingestellt.

Behandlungen mit CAR-T-Zellen stehen auf Grund solcher tragischen Zwischenfälle vor einer ungewissen Zukunft. Ob sie je zu den Standardkrebstherapien gehören werden, hängt vor allem davon ab, ob es gelingt, die schweren Nebenwirkungen zu vermeiden. Wissenschaftler suchen deshalb nach Möglichkeiten, das Verfahren sicherer zu machen.

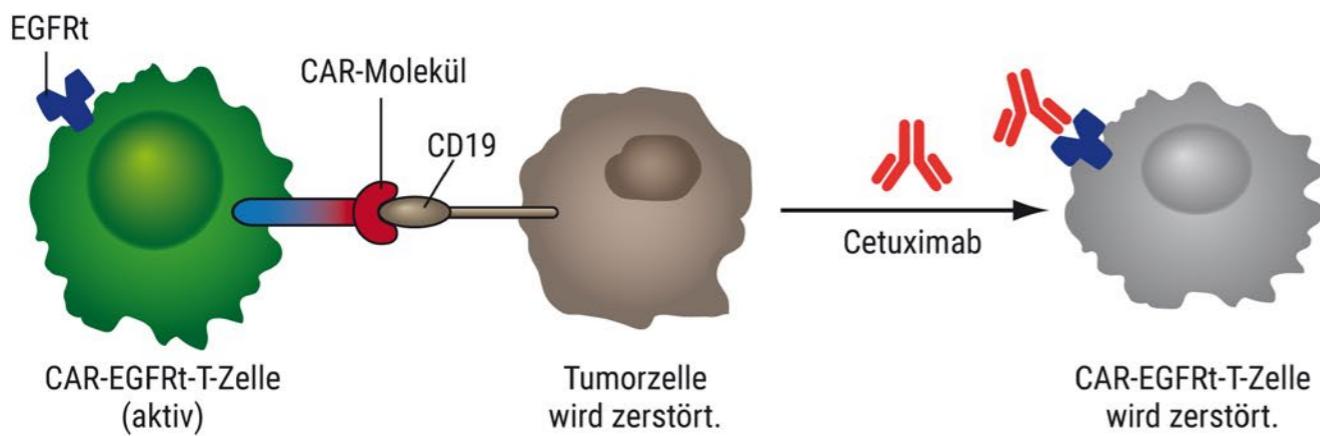
Um CAR-T-Zellen herzustellen, entnimmt man einem Krebspatienten T-Lymphozyten und stattet diese im Labor künstlich mit einem so genannten CAR-Rezeptor aus (chimeric antigen receptor, deutsch: chimärer Antigenrezeptor). Dann bringt man sie in den Körper des Patienten zurück. Das CAR-Molekülkonstrukt kombiniert ein CD19 erkennendes Molekül mit einem Aktivierungsschalter für die T-Zelle.

CD19 sitzt unter anderem auf leukämischen und Lymphomzellen – CAR-T-Zellen heften sich deshalb gezielt an entsprechende Krebszellen, werden sofort aktiv und attackieren diese. Außerdem beginnen sie sich rasant zu vermehren: Jede angeregte CAR-T-Zelle bildet bis zu 10 000 Tochterzellen.

Auf Grund dieser Eigenschaften vernichtet die CAR-T-Zellbehandlung in kürzester Zeit große Mengen an Tumorzellen. Das kann jedoch die körperliche Abfallbe seitigung überfordern, denn sie muss auf Hochtouren arbeiten, um die vielen Krebszelltrümmer zu entsorgen. Wenn sie es nicht schafft, kann der Stoffwechsel entgleisen. Im Extremfall kommt es dann zum Organversagen – ein als »Tumorlyse-Syndrom« bezeichneter Zustand.

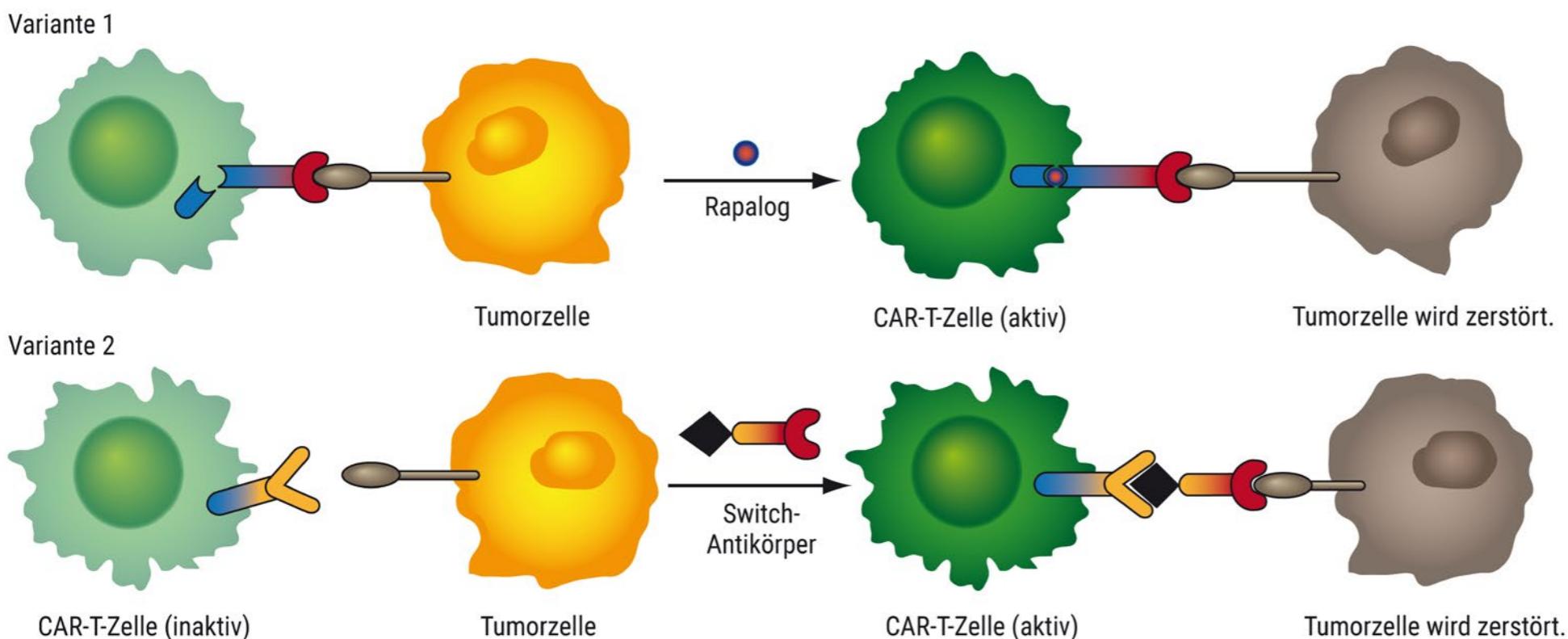
Daneben verursacht die durchschlagende Wirkung der CAR-T-Zelltherapie ein weiteres Problem. Vermehren sich nämlich die veränderten T-Zellen, produzieren sie auch

Die Entfesselung Fesseln



CAR-T-Zellen sind Immunzellen, die man einem Krebspatienten entnommen, außerhalb seines Körpers scharf gemacht und ihm wieder zurückinjiziert hat, damit sie seine Tumoren vernichten. Das Problem dabei: Sie entfesseln manchmal lebensbedrohliche Überreaktionen des Abwehrsystems. Neue Verfahren sollen das verhindern, indem sie die Immunreaktion abschalten, falls erforderlich.

Forscher haben CAR-T-Zellen mit dem verkürzten Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFRt ausgestattet. Diese nutzen sie als Andockstelle für den therapeutischen Antikörper Cetuximab, um die Zellen notfalls zu inaktivieren (1). Andere Teams verfolgen den entgegengesetzten Ansatz: CAR-T-Zellen, die erst aktiviert werden müssen, um zu wirken. Als »An«-Schalter kann das Molekül Rapalog dienen (2) oder ein Antikörper namens Switch (3).



Zytokine. Das sind Signalmoleküle, die eine wichtige Rolle bei immunologischen Reaktionen und Entzündungsprozessen spielen. Zytokine locken zusätzliche Immunzellen herbei und regen sie ihrerseits zur Zytokinproduktion an. Diese positive Rückkopplung kann beim CAR-T-Verfahren den Körper mit Zytokinen überfluten – es kommt zu einem »Zytokinsturm«. Die Folge: Entzündungsreaktionen im gesamten Körper mit Fieber, Schwellungen bis hin zum Organversagen. Um derart gravierende Nebenwirkungen zu vermeiden, arbeiten Forscher seit einigen Jahren daran, CAR-T-Zellen so zu programmieren, dass man sie bei Bedarf außer Gefecht setzen kann.

Nach Gebrauch abgeschaltet

Zu denen, die auf dieses Ziel hinwirken, gehört das Team um Dirk Busch von der Technischen Universität in München. Es nutzt ein Molekülkonstrukt, das 2011 am Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle erzeugt wurde, um Zellen im Körper der Patienten verfolgen zu können. Die CAR-T-Zellen von Busch enthalten zusätzlich zum CAR-Molekül eine verkürzte Version des Wachstumsfaktor-Rezeptors EGFR, den so genannten EGFRt. Der Clou

dabei: Der therapeutische Antikörper Cetuximab, den Ärzte bereits gegen Darmkrebs einsetzen, bindet sich an den EGFRt-Rezeptor – und somit auch an die CAR-EGFRt-T-Zellen – und markiert sie als Ziele für die Körperabwehr. Es kommt eine Immunreaktion in Gang, welche die veränderten Zellen ausschaltet.

Die Forscher verabreichten leukämiekranken Mäusen die CAR-EGFRt-T-Zellen ins Blut. Darauf sank wie bei menschlichen Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, in kurzer Zeit die Zahl der Tumorzellen. Leider aber auch die gesunden B-Zellen, die zu den weißen Blutkörperchen gehören und ebenfalls das Antigen CD19 auf ihrer Oberfläche tragen. Drei Wochen nach dem Eingriff zeigten die behandelten Mäuse keine Anzeichen einer Leukämie mehr. Dennoch waren die CAR-T-Zellen in ihrem Körper weiterhin aktiv und fuhren fort, sämtliche B-Zellen zu eliminieren – und damit einen wesentlichen Teil der Immunabwehr. Busch und seine Kollegen verabreichten den Nagern deshalb zweimal Cetuximab. Die erste Dosis schaltete bis zu 95 Prozent der CAR-EGFRt-T-Zellen aus, nach der zweiten Dosis waren die veränderten Zellen praktisch vollständig

verschwunden. Infolgedessen nahm die Zahl der B-Zellen im Blut der Mäuse wieder zu und hatte nach sechs Wochen ein normales Niveau erreicht. Würde nun aber auch die Krebserkrankung zurückkehren? Offenbar nicht: Selbst 40 Tage nach der Cetuximab-Gabe deutete nichts auf einen Rückfall hin.

Ein solches Verfahren könnte es in der Humanmedizin vielleicht erlauben, therapeutische CAR-T-Zellen »auszuknipsen«, sobald ihre Wirkung nicht mehr erwünscht ist. Doch ob man damit auch einen lebensbedrohlichen Zytokinsturm abwenden könnte, ist unklar. Dieser entwickelt sich nämlich äußerst schnell, innerhalb weniger Stunden nach dem Verabreichen der CAR-T-Zellen. Kann man die Zellen nicht schnell genug wieder ausschalten, bleibt die Gefahr tödlicher Komplikationen.

Und es gibt natürlich noch ein weiteres Risiko: Stoppt man die CAR-T-Zellen zuzeitig, wirkt die Therapie möglicherweise schlechter, und der Krebs kommt wieder. Bis jetzt weiß niemand, wie lange die veränderten Immunzellen im Körper der Patienten aktiv bleiben müssen, um die Krankheit dauerhaft einzudämmen. Klinische Studien haben mehrfach ergeben, dass ein

verfrühter Therapieabbruch die Gefahr eines Rückfalls erhöht.

Überlegene Zwei-Schritt-Aktivierung

Aus diesem Grund entwickeln andere Forscher noch weitere Verfahren. Sie arbeiten beispielsweise an Methoden, um CAR-T-Zellen kurzfristig wieder einzuschalten. Entsprechend veränderte CAR-T-Zellen könnte man im Patienten in einen Ruhezustand versetzen und bei Bedarf »aufwicken«. An einer solchen Strategie arbeitet das Team um Wendell Lim von der University of California, San Francisco. Die Wissenschaftler haben ein CAR-Molekül mit einem An-Schalter konstruiert, das erst bei Anwesenheit eines bestimmten Moleküls (Rapalog) aktiviert wird. CAR-T-Zellen mit diesem veränderten Rezeptorkomplex werden also erst dann gegen ihre Zielzellen aktiv, wenn sowohl passende Tumorzellen als auch Rapalog anwesend sind. Letzteres bleibt im Körper nicht lange stabil und wird relativ schnell abgebaut; damit hört der Angriff auf. Mehr noch: Lim und sein Team konnten die Intensität der Immunreaktion über die Rapalog-Konzentration steuern – je mehr, desto intensiver.

Mäuse, die an Leukämie erkrankt waren, profitierten von CAR-T-Zellen mit An-Schalter genauso wie von klassischen CAR-T-Zellen. Die vollständige Antitumorwirkung stellte sich jedoch erst nach vier hoch konzentrierten Rapalog-Gaben ein. Verabreichten die Forscher kein Rapalog mehr, beendeten die veränderten CAR-T-Zellen ihre Aktivität, zirkulierten aber weiterhin im Körper der Tiere.

David Rodgers vom California Institute for Biomedical Research in La Jolla und sein Team haben ein ähnlich reguliertes System entwickelt. Ihr Verfahren verwendet neben einem veränderten CAR-Molekül einen Antikörper namens »Switch«, der die CAR-T-Zellen an die Tumorzellen koppelt. Die Immunzellen erkennen ihre Ziele erst, wenn sie sich über Switch daran gebunden haben. Der Antikörper fungiert also als Schalter in diesem System. In Versuchen an tumorkranken Mäusen bekämpften die veränderten CAR-T-Zellen den Krebs viel langsamer, wenn Switch in kleinen Dosen verabreicht wurde. Das ist durchaus vorteilhaft, denn es vermeidet die schweren Nebenwirkungen einer raschen Tumorauflösung. Die gebremste Attacke verringerte denn auch deutlich

die Zytokinkonzentration im Blut der Mäuse. Als die Tiere 15 Tage nach dem Abschluss dieser mildernden Therapie Anzeichen eines Rückfalls zeigten, verabreichten die Forscher ihnen eine zehnmal so hohe Dosis des Antikörpers Switch, was die jetzt nur noch vergleichsweise wenigen Tumorzellen innerhalb von ein paar Tagen vernichtete. Die so geheilten Tiere blieben bis zum Ende des Experiments (mehr als 40 weitere Tage) ohne Anzeichen der Erkrankung.

Eine derart wohldosierte Steuerung der CAR-Aktivität könnte schwerwiegende Nebenwirkungen wie den Zytokininsturm oder das Tumorlyse-Syndrom vermeiden und gleichzeitig die Durchschlagskraft der Therapie erhalten, so die Forscher. Zudem könnte das Verfahren einen weiteren Vorteil mit sich bringen: Die veränderten CAR-T-Zellen, die nach erfolgreicher Therapie im Körper verbleiben, wandeln sich offenbar zum Teil in langlebige Immun-Gedächtniszellen um. Diese würden theoretisch noch nach Jahren wiederkehrende Tumorzellen erkennen und erneut attackieren. Besonders gut funktionierte die Umwandlung bei niedrigen Dosen des Switch-Antikörpers. Das wäre ein hilfreich-

cher Nebeneffekt der Therapie, denn Onkologen vermuten, dass Immun-Gedächtniszellen hinter langfristigen Heilungen nach CAR-T-Zellbehandlungen stecken.

Man sollte folglich CAR-T-Zelltherapien trotz schwerer Rückschläge noch nicht abschreiben. Der amerikanische Immunologe Carl June, einer der Pioniere auf dem Gebiet, sagt voraus, dass steuerbare CAR-Moleküle wohl die nächste Entwicklungsstufe des Verfahrens einläuten werden, indem sie es Medizinern ermöglichen, die veränderten Immunzellen besser zu kontrollieren. Ob sie sich auch am Menschen bewähren, müssen klinische Studien der kommenden Jahre zeigen. ↗

(Spektrum der Wissenschaft, März 2017)

Paszkiewicz, P. J. et al.: Targeted Antibody-Mediated Depletion of Murine CD19 CAR T Cells Permanently Reverses B Cell Aplasia. In: *The Journal of Clinical Investigation* 126, S. 4262–4272, 2016

Rodgers, D. T.: Switch-Mediated Activation and Retargeting of CAR-T Cells for B-Cell Malignancies. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 113, E459–E468, 2016

Wu, C.-Y. et al.: Remote Control of Therapeutic T Cells through a Small Molecule-Gated Chimeric Receptor. In: *Science* 350, aab4077, 2015



**FÜR NUR
€ 4,99**

CRISPR/CAS

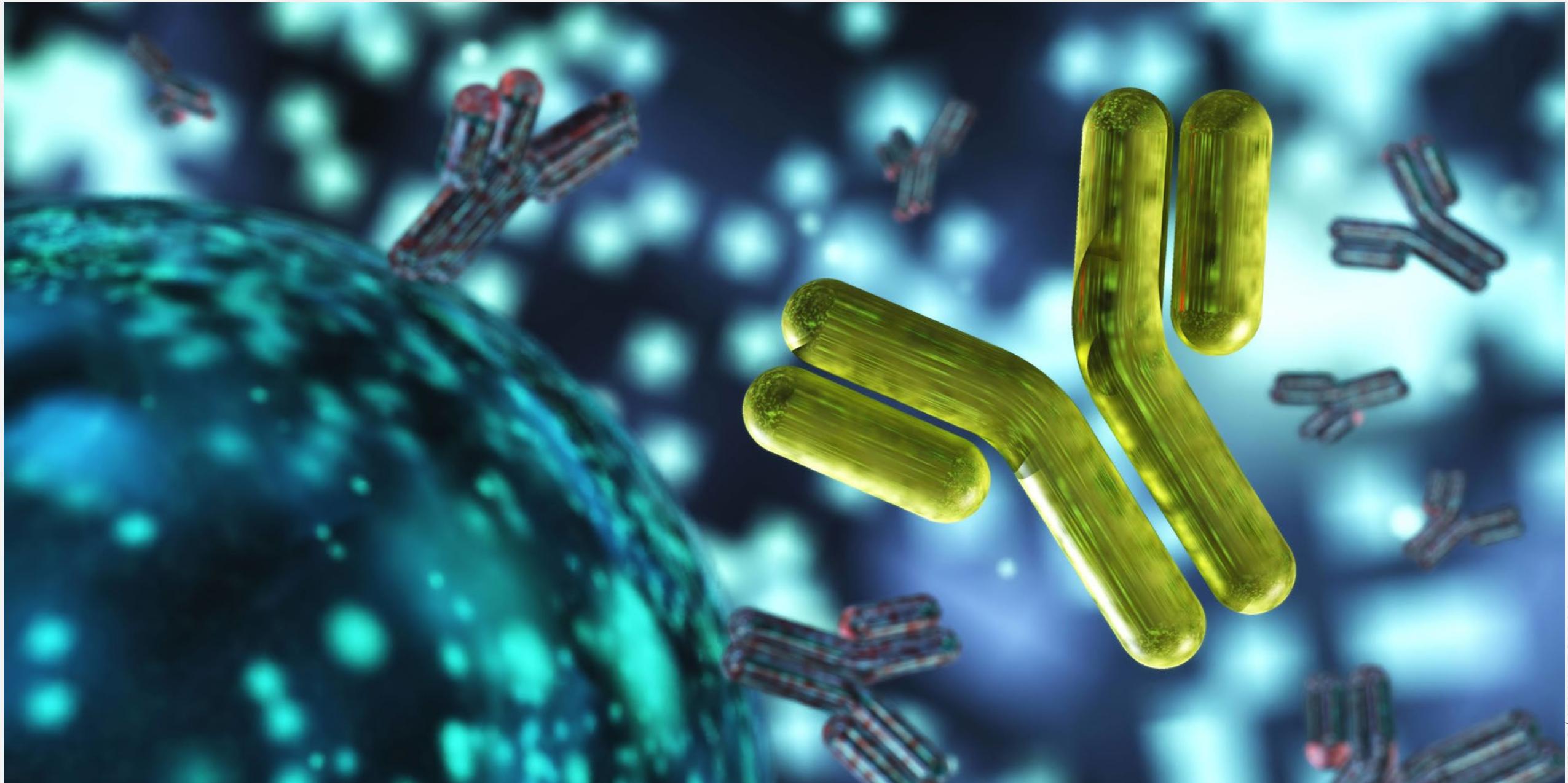
Eingriff ins menschliche Genom

Basiswissen | Was ist CRISPR/Cas und wie funktioniert es?

Keimbahntherapie | Menschendesign durch die Hintertür

Die Wegbereiterin | Emmanuelle Charpentier

[HIER DOWNLOADEN](#)



© USTAS / STOCK.ADOBE.COM

IMMUNONKOLOGISCHE THERAPIE

PD-1-Checkpoint-Hemmer: ein Meilenstein in der Krebstherapie

von Silke Wedekind

Immunonkologische Wirkstoffe können das körpereigene Immunsystem wieder in die Lage versetzen, Krebszellen zu bekämpfen. Sie sind meist verträglicher als Chemotherapeutika.

Ohne Immunsystem könnte der Mensch nicht leben: Es schützt den Organismus vor dem Eindringen von Mikroorganismen oder potenziell schädlichen Stoffen und besiegt diese aus dem Körper. Die T-Zellen des Immunsystems sind zugleich gegen krankhaft veränderte körpereigene Zellen aktiv. So bewahren sie den Menschen prinzipiell auch vor Tumoren [1]. Allerdings können sich Krebszellen dieser Überwachung durch das Immunsystem auf verschiedene Weise entziehen: Zum Beispiel, indem sie die vorhandene Abwehrreaktion aktiv unterdrücken oder sich mit Hilfe bestimmter Proteine auf ihrer Oberfläche tarnen [1, 2].

Eines dieser Oberflächenproteine ist PD-L1. Dieses kann an den PD-1-Rezeptor der T-Zellen binden, wodurch es zu einer Hemmung der Immunantwort kommt.

Die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen stellen somit wichtige Kontrollpunkte des Immunsystems dar, die auch als Immun-Checkpoints bezeichnet werden. Durch diese kann die Immunantwort reguliert werden. Das ist wichtig, um Autoimmunreaktionen, bei denen versehentlich gesunde körpereigene Zellen angegriffen werden können, zu verhindern. Diesen Kontrollmechanismus können jedoch auch Krebszellen ausnutzen, indem sie zum Beispiel vermehrt PD-L1 auf ihrer Zelloberfläche bilden. Docken die Krebszellen mit PD-L1 an die PD-1-Rezeptoren der T-Zellen an, so wird deren Immunantwort gehemmt – der Tumor kann unbehindert weiter wachsen [1].

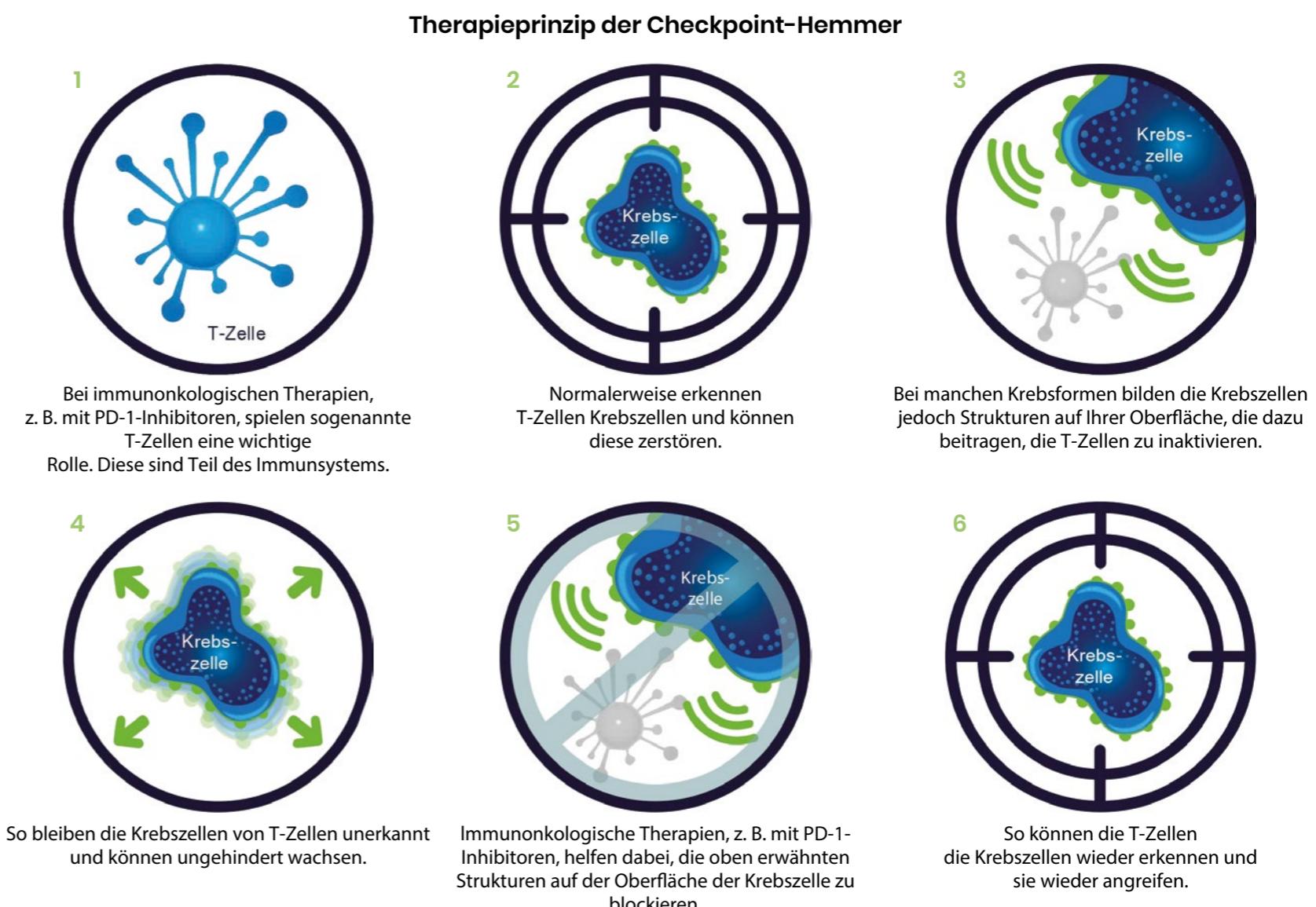
Um zu verhindern, dass Tumoren das Immunsystem überlisten, haben Forscher immunonkologische Wirkstoffe, sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibi-

toren, entwickelt, welche die körpereigene Immunantwort wiederherstellen.

Mit Checkpoint-Inhibitoren die Immunabwehr wieder aktivieren

Solche Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind künstlich hergestellte Antikörper. Sie reaktivieren die durch den Tumor »ausgebremste« körpereigene Immunabwehr. Ein Meilenstein in der Erforschung dieser Antikörper wurde mit den PD-1-Checkpoint-Inhibitoren erreicht: Diese Inhibitoren blockieren den PD-1-Checkpoint der T-Zellen und verhindern so, dass Krebszellen dort andocken können. Die T-Zellen sind dadurch wieder in der Lage, Tumorzellen zu erkennen, anzugreifen und im günstigsten Fall auch zu zerstören [2].

Konventionelle Behandlungsansätze, wie beispielsweise die Chemotherapien, zielen darauf ab, sich schnell teilende Zellen und damit auch Krebszellen zu schädigen [3]. Durch die immunonkologischen Medikamente, wie zum Beispiel die PD-1-Checkpoint-Inhibitoren, werden die Krebszellen nicht direkt angegriffen, sondern das körpereigene Immunsys-



tem im Kampf gegen den Krebs sozusagen reaktiviert [3, 4].

Entwicklungsgeschichte der Immuntherapie

Neben herkömmlichen Behandlungsansätzen hat sich im Kampf gegen Krebs

WIRKPRINZIP CHECKPOINT-HEMMER
Immunonkologische Therapien unterstützen das körpereigene Immunsystem.

die immunonkologische Therapie etabliert – doch wie kam es dazu? Die Idee,

Immun-Checkpoints CTLA-4 und PD-1

CTLA-4 steht für »Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4«. Der Kontrollpunkt (»Checkpoint«) sorgt in der frühen Phase der Immunantwort dafür, dass die T-Zellen nicht zu stark aktiviert werden. Der Checkpoint PD-1 (»Programmed Death-1«) kommt erst später zum Zug, wenn die T-Zellen bereits in verschiedene Gewebe des Körpers ausgeschwärmt sind. Auch er verhindert eine überschießende Immunreaktion. Würden beide Checkpoints das Ausmaß der Immunantwort nicht abschwächen, könnten die T-Zellen fälschlicherweise körpereigenes Gewebe angreifen statt fremder oder krankhaft veränderter Zellen.

Krebserkrankungen mit Hilfe des körpereigenen Immunsystems zu bekämpfen, ist nicht neu. Als Wegbereiter der Immuntherapie gilt der New Yorker Chirurg William Coley. Er entdeckte 1891, dass einige Tumorpatienten, die eine Infektion erlitten, länger lebten als andere Erkrankte. Coley begann damit, seinen Krebspatienten Bakterientoxine direkt in den Tumor zu spritzen. In einigen Fällen konnte er so verhindern, dass die Krankheit fortschritt.

Bis das Behandlungsprinzip der Immuntherapie gegen Krebs im klinischen Alltag eingesetzt werden konnte, sollten jedoch noch 120 Jahre vergehen: Der erste immunonkologische Wirkstoff, ein Antikörper und gleichzeitig der erste Checkpoint-Inhibitor, wurde im Jahr 2011 zur Behandlung des schwarzen Hautkrebses zugelassen.

Der Begriff Immuntherapie fasst generell alle Behandlungsansätze zusammen, die das Immunsystem nutzen, um eine Krankheit zu bekämpfen. Bei der immunonkologischen Therapie steht die Behandlung von Krebserkrankungen im Fokus.

Das Immunsystem kann sich selbst helfen – mit ein wenig Unterstützung

Forscher verfolgen mehrere Ansätze, um die Immunabwehr gegen den Krebs in die richtige Bahn zu lenken. Dazu gehören zum Beispiel therapeutische Impfungen. Mit ihnen sollen Immunzellen dazu gebracht werden, bereits vorhandene Tumoren anzugreifen [1].

Eine weitere, derzeit bedeutendere immuntherapeutische Strategie sind die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, über die die Immunreaktion hoch- oder runterreguliert werden kann. Im Falle einer Abwehrreaktion fungieren zum Beispiel die PD-1-Checkpoints als »Bremsen«, um eine überschießende Immunreaktion gegen gesunde Zellen zu verhindern [1]. Zwei Immun-Checkpoints sind dabei von besonderer Bedeutung: CTLA-4 und PD-1. Werden diese Immun-Checkpoints aktiviert, ist die Immunabwehr durch die T-Zellen gehemmt.

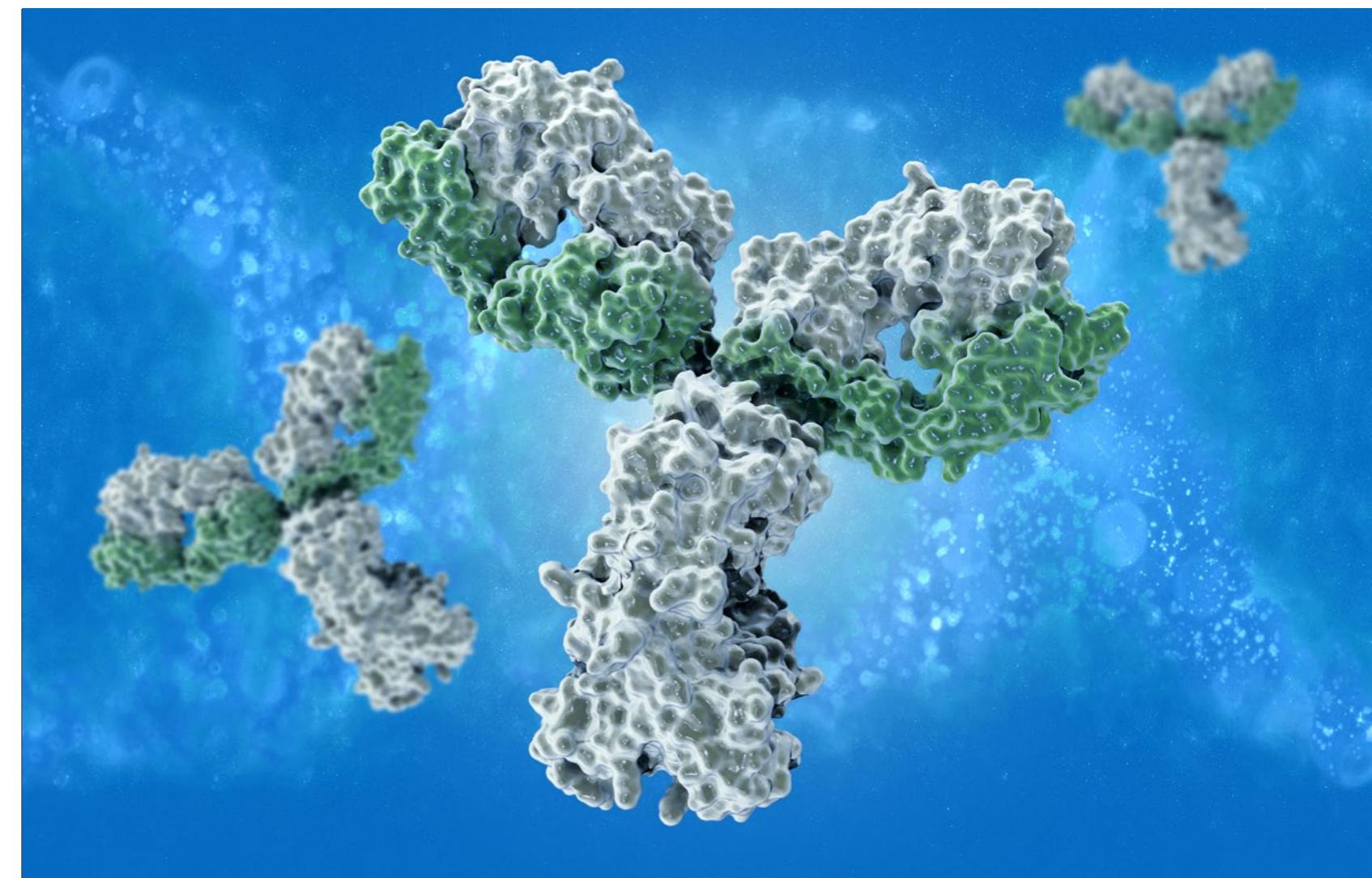
Dieses Prinzip machen sich manche Tumoren zu Nutze: Indem sie die CTLA-4- oder die PD-1-Checkpoints anschalten, schwächen sie die gegen sie selbst gerichteten T-Zellen erheblich [1]. An die-

sem Punkt kommen die Checkpoint-Inhibitoren ins Spiel: Sie verhindern das Andocken der Krebszellen an die Checkpoints und wirken so gegen die Hemmung der Immunantwort. Die T-Zellen können den Tumor wieder verstärkt angreifen.

Verträglichkeit von Checkpoint-Inhibitoren

Wie bei jeder medikamentösen Behandlung können auch unter immunonkologischen Therapien Nebenwirkungen auftreten [3, 4]. Diese unterscheiden sich allerdings von denen der bisher gegen Krebs eingesetzten Wirkstoffe. So verursachen Immuntherapeutika beispielsweise in der Regel keinen Haarausfall, wie von einigen Chemotherapeutika bekannt.

Im Allgemeinen werden immunonkologische Medikamente vergleichsweise gut vertragen. Das aktivierte Immunsystem kann jedoch auch körpereigenes gesundes Gewebe angreifen und eine Autoimmunreaktion auslösen. Diese immunvermittelten Nebenwirkungen können zum Beispiel Entzündungen der



© SVISIO / GETTY IMAGES / ISTOCK

Lunge, des Darms, der Niere, der Leber oder der Schilddrüse sein. Diese sind in der Regel durch die Gabe von Kortison behandelbar. Es kann jedoch auch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen, die eine Therapieunterbrechung oder sogar ein dauerhaftes Absetzen erfordern. In jedem Fall sollte die immunonkologische Therapie immer unter Auf-

IMMUN-CHECKPOINT-INHIBITOREN
Über Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann die körpereigene Immunantwort reguliert werden.

sicht eines Onkologen, der Erfahrung bei der Behandlung mit immunonkologischen Therapien hat, erfolgen. Der Onko-

loge überprüft den Gesundheitszustand der Patienten in regelmäßigen Kontrollen. Zudem sind die Patienten dazu angehalten, ihr onkologisches Behandlungsteam über Beschwerden, die neu aufgetreten sind oder die sich verschlimmert haben, zeitnah zu informieren [4].

Wer kann von der immun-onkologischen Therapie profitieren?

Mittlerweile sind verschiedene Checkpoint-Inhibitoren zugelassen, die bei unterschiedlichen Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt werden. Dazu gehören zum Beispiel der schwarze Hautkrebs, bestimmte Formen des nicht kleinzelligen Lungenkrebses, des Harnblasenkrebses, des Lymphknotenkrebses etc. Bei Patienten, deren Tumor gut auf die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren anspricht, kann es zu einer lang anhaltenden Krankheitskontrolle kommen.

Es gibt jedoch auch Tumoren, bei denen immunonkologische Medikamente bislang noch nicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit in klinischen Studien noch nicht gezeigt werden konnte [1]. Da-

zu zählen unter anderem der Pankreas- oder der Prostatakrebs. Generell werden derzeit im Bereich der Checkpoint-Inhibitoren zahlreiche Studien durchgeführt – auch in Kombination mit anderen Wirkstoffklassen, wie der Chemotherapie.

Erstmals lebten auch Patienten mit »gestreutem« Tumoren länger

Mit einem gegen den CTLA-4-Checkpoint gerichteten Antikörper ließ sich erstmals das Leben von Patienten mit metastasiertem – also »gestreutem« – schwarzem Hautkrebs verlängern: Im Vergleich zur herkömmlichen Therapie, unter der nach zwei Jahren nur noch 5 Prozent der Patienten lebten, waren es unter der CTLA-4-Blockade 18 Prozent.

Die darauffolgende Einführung der PD-1-Checkpoint-Inhibitoren hat zusätzlich zum schwarzen Hautkrebs und weiteren Krebsarten auch die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkrebs innerhalb weniger Jahre maßgeblich verändert. Lange Zeit waren die Behandlungsmöglichkeiten für die meisten Lungenkrebspatienten begrenzt, nachdem eine erste

Chemotherapie versagt hatte; auf die verfügbaren Folgetherapien sprachen diese vorbehandelten Patienten schlecht an. Erst immunonkologische Strategien konnten die Prognose bei bestimmten Tumoren häufig verbessern.

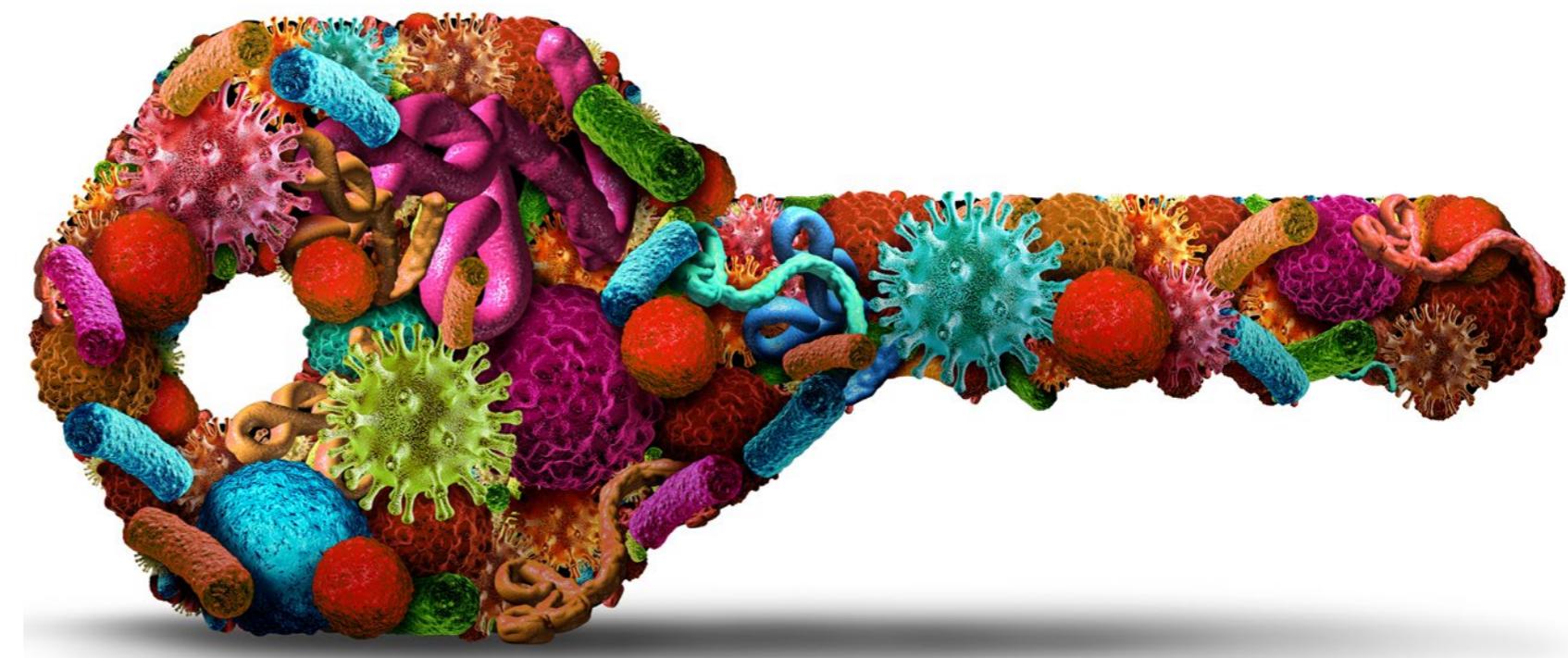
Einen Überlebensvorteil gegenüber einer Chemotherapie konnte zum Beispiel auch für Lungenkrebspatienten gezeigt werden: Patienten, die bereits in der Erstlinie – also ohne chemotherapeutische Vorbehandlung – einen PD-1-Inhibitor erhielten, konnten mit ihrer fortgeschrittenen Erkrankung länger leben. Allerdings musste bei diesen Patienten auf mehr als 50 Prozent der Tumorzellen das Oberflächenprotein PD-L1 nachgewiesen worden sein, um für die immunonkologische Therapie in Betracht zu kommen. Bei Patienten, die eine immunonkologische Therapie erhielten, stiegerte sich häufig auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit Patienten unter Chemotherapie. Diese Kenntnis basiert auf Patientenangaben, die von Studienbeginn bis zur Woche 15 per Fragebogen erhoben und ausgewertet wurden.

Ein Wirkprinzip für viele Krebsarten

Die immunonkologische Therapie hat die Behandlung von Tumorerkrankungen zweifelsohne revolutioniert. Neben den herkömmlichen Behandlungsansätzen – Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und der sogenannten zielgerichteten Therapie, die sich gezielt gegen bestimmte Tumormerkmale richtet und so das Tumorwachstum hemmt – hat sich die immunonkologische Therapie mittlerweile als fünfte Säule etabliert. In zahlreichen Studien konnten Forscher zeigen, dass immunonkologische Therapien indikationsübergreifend, also bei verschiedenen Tumorarten, wirksam und vergleichsweise gut verträglich sind. Immuntherapeutische Wirkstoffe schlagen nicht in allen Fällen an. Aber den Patienten, die auf die Therapie gut ansprechen, ermöglichen sie ein längeres Überleben bei oftmals guter Lebensqualität [1].

Behandlungsziel: Krebspatienten ein längeres Leben bieten

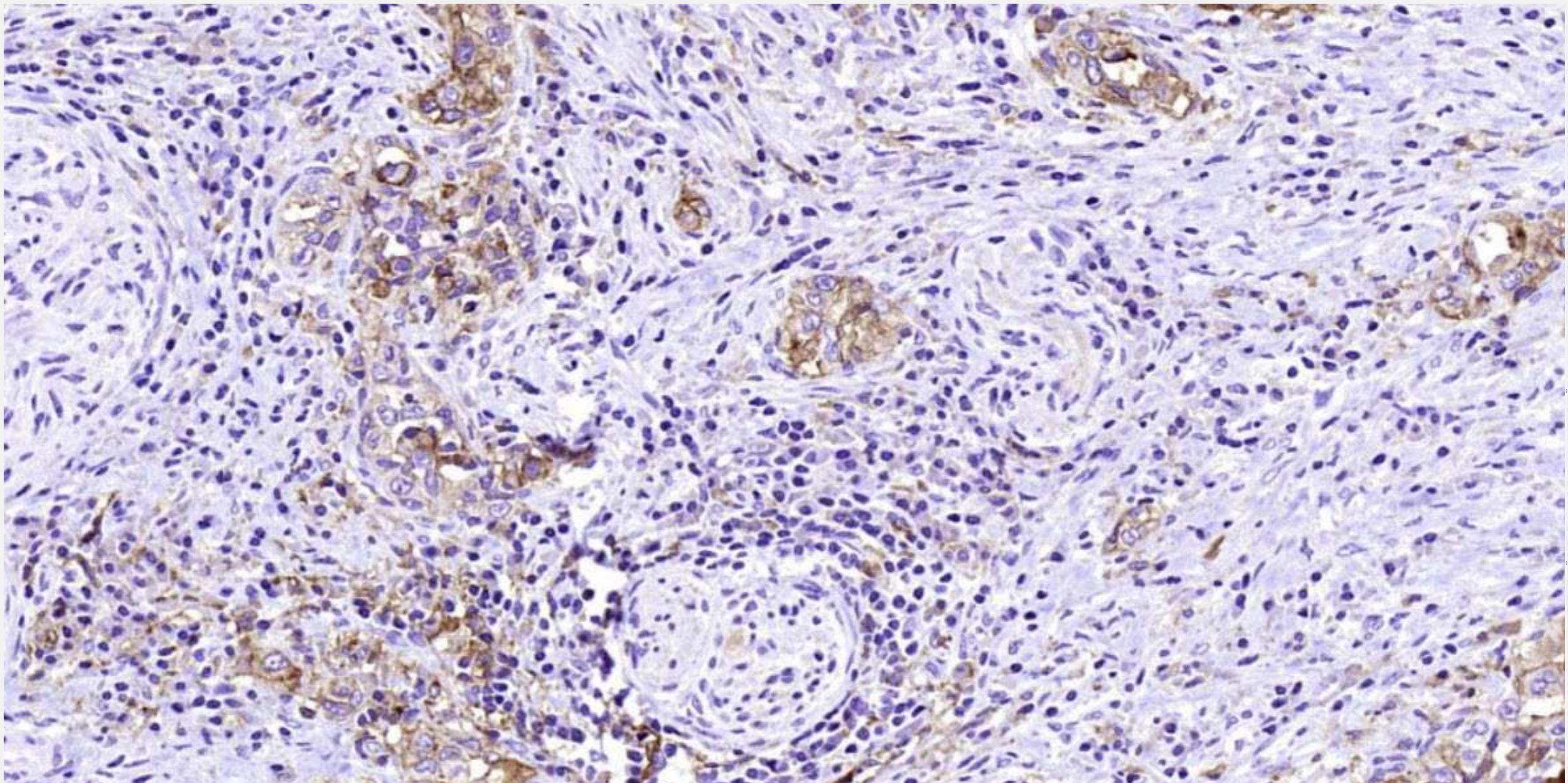
Immunonkologische Therapien haben durch ihr innovatives Wirkprinzip das



Behandlungsspektrum für fortgeschritten Krebserkrankungen erheblich erweitert. Checkpoint-Inhibitoren wie die PD-1-Inhibitoren erweisen sich bei immer mehr Tumorarten als ein Schlüssel zu einem längeren Überleben. Zurzeit wird versucht, Krebsimmuntherapien mit anderen Behandlungsansätzen wie der Chemotherapie, der Strahlentherapie und der zielgerichteten Therapie zu kombinieren. Ziel ist, dass noch mehr Patienten auf die Behandlung ansprechen und ihre Krebserkrankung langfristig überleben.

INDIKATIONSÜBERGREIFENDER EINSATZ Checkpoint-Inhibitoren als Schlüssel im Kampf gegen diverse Krebserkrankungen.

- [1] www.krebsinformationsdienst.de
- [2] www.gesundheitsforschung-bmbf.de
- [3] www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/onko-internetportal.html
- [4] ESMO-Patientenleitlinienprogramm auf Grundlage der ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis: Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen, European Society for Medical Oncology (ESMO), 2017



© DR. ULRICH SOMMER, INSTITUT FÜR PATHOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV CARUS, DRESDEN

BIOMARKER

Lässt sich der Erfolg einer Therapie
vorhersagen?

von Silke Wedekind

Wird der Krebspatient auf die Therapie ansprechen? Ein Blick auf die individuellen Merkmale des Tumors verspricht Antworten – zum Beispiel beim Lungenkrebs.

Lungenkrebs ist in Deutschland bei Männern derzeit die zweithäufigste Tumorerkrankung, bei Frauen die dritthäufigste [5]. Trotz der Fortschritte, die in der Therapie des Lungenkarzinoms in den letzten zehn Jahren erreicht wurden, ist die Sterblichkeit in Deutschland nach wie vor hoch. Allerdings unterscheiden sich die Überlebensraten abhängig vom Subtyp und dem Stadium der Erkrankung zum Teil deutlich.

Biomarker-Tests helfen bei der Wahl der Therapie

Welche Therapie beim Lungenkarzinom angewandt wird, richtet sich nach dem Krankheitsstadium und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Ist der Lungenkrebs zum Zeitpunkt der Diagnose schon fortgeschritten, sind außerdem prädiktive, also zur Einschätzung des Therapienutzens geeignete, Biomarker-Tests erforderlich. Mit Hilfe dieser Tests

wird untersucht, welche biologischen Merkmale die Tumorzellen im individuellen Fall aufweisen. Orientiert sich die Behandlung am spezifischen Biomarkerprofil, erhöht dies die Chance, dass der Tumor auf die Therapie anspricht.

Zum Beispiel weisen einige Lungentumoren sogenannte Treibermutationen auf. Das sind Veränderungen im Erbgut, die für das Krebswachstum verantwortlich sind. Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs mit Treibermutationen können von einer Therapie mit einem entsprechend der Mutation ausgewählten (zielgerichteten) Medikament profitieren. Daher ist der Nachweis einer solchen Erbgutveränderung vor Behandlungsbeginn obligatorisch.

Für die Tests entnehmen Ärzte üblicherweise eine Gewebeprobe aus dem Tumor und senden sie zur pathologischen Untersuchung in ein Labor. Die Analyse des Erbguts auf Treibermutatio-



© KURHAN / STOCK.ADOBE.COM

BIOMARKER-TEST

Mikroskopische Analyse zum Nachweis von gefärbten Krebszellen, die zum Beispiel das Protein PD-L1 aufweisen.

nen erfolgt an Gewebeschnitten. Dazu werden verschiedene pathologische Methoden eingesetzt, zum Beispiel die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder auch molekulare Methoden wie das Hybrid-Capture-basierte Next-Generation Sequencing [6].

Parallel zu den Tests auf Mutationen soll bei bestimmten Tumoren untersucht werden, ob die Krebszellen das Oberflächenprotein PD-L1 ausbilden. PD-L1 bin-

det an den Rezeptor PD-1, der sich auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems, den T-Zellen, befindet. Normalerweise würden T-Zellen Krebszellen als krankhaft verändert erkennen und angreifen. Doch jedoch PD-L1 an den PD-1-Rezeptor, wird die T-Zelle daran gehindert, die Krebszelle zu zerstören. Indem sie vermehrt PD-L1 bilden, können Tumoren so der Zerstörung durch das Immunsystem entkommen.

Bei bestimmten Krebsarten wie dem Lungenkrebs, ist der Test auf PD-L1 beim Einsatz von PD-1-Checkpoint-Inhibitoren für die Therapieplanung bedeutsam. Mittlerweile stehen PD-1- oder PD-L1-gerichtete Antikörper als Checkpoint-Inhibitoren zur Therapie fortgeschrittenener Krebserkrankungen zur Verfügung.

Personalisierte Therapie

So lassen sich mit Hilfe der Biomarker-Testung auf PD-L1 diejenigen Patienten identifizieren, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von einer immunonkologischen Therapie profitieren. Dies wird gestützt durch klinische Studien. Dabei konnte gezeigt werden, dass zum

Beispiel bei bestimmten Tumoren die Wahrscheinlichkeit des Tumoransprechens auf die Therapie mit PD-1-Checkpoint-Inhibitoren steigt, je mehr PD-L1-Oberflächenproteine vom Tumor ausgebildet werden. Dieser personalisierte Behandlungsansatz ist nicht nur bei bestimmten Formen von Lungenkrebs, sondern auch bei anderen Tumoren in fortgeschrittenen Stadien etabliert. Es gibt jedoch auch PD-1- und PD-L1-Inhibitoren, die ohne Biomarker-Testung eingesetzt werden können [7].

[5] »Krebs in Deutschland für 2013/2014«,
Robert Koch-Institut, Berlin, 2017

[6] Netzwerk Genomische Medizin, Lungenkrebs,
Molekularpathologische Diagnostik,
<https://ngm-cancer.com/molekularpathologie/diagnostik/>

[7] www.krebsinformationsdienst.de

Krebsjäger direkt im Körper erzeugt

von Lars Fischer

Mit Hilfe von Viren hat ein Forscherteam menschliche Immunzellen mit einem künstlichen Molekül gegen Krebszellen ausgerüstet – es gibt aber ein kleines Problem ...



ENOT-POLOSKUN / GETTY IMAGES / ISTOCK

Eine deutsche Arbeitsgruppe um Christian Buchholz vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen hat mit einer Gentherapie menschliche Immunzellen direkt im Körper zur Jagd auf bestimmte Zielzellen programmiert. Das Verfahren ist eine Abkürzung zu einer der aussichtsreichsten Genwaffen gegen Krebs, den CAR-T-Zellen. Das sind gentechnisch veränderte T-Zellen, die an ihrer Oberfläche einen chimärischen Antigen-Rezeptor (CAR) tragen. Dieser passt, ganz wie monoklonale Antikörper, spezifisch auf das Antigen einer Krebszelle, gleichzeitig jedoch enthält der Rezeptor einen Molekülteil, der die T-Zelle dazu bringt, das Ziel zu eliminieren. Bisher stellte man diese Zellen mit großem Aufwand außer-

halb des Körpers aus Blutzellen des Patienten her. Dem Team um Buchholz gelang es nun, die transgenen Immunzellen direkt im Körper zu erzeugen.

Im August des Jahres bekamen zwei CAR-T-Verfahren gegen Leukämie ihre Marktzulassung in der EU. Beide Therapeutika zielen auf Krebszellen, die das CD19-Antigen tragen. Das Team vom Paul-Ehrlich-Institut verwendete für das Experiment transgene Mäuse, die zuvor eine Infusion menschlicher T-Zellen sowie CD19-tragender Zellen erhalten hatten. Mit Hilfe eines Virus pflanzte die Arbeitsgruppe das Gen für den chimärischen Anti-CD19-Rezeptor in tumorzerstörende T-Zellen ein – und zwar direkt im Körper, ohne die Immunzellen vorher zu isolieren.

Eine einzige Dosis des Virus reichte nach Angaben des Teams aus, um nachweisbare Mengen der krebsjagenden CAR-T-Zellen zu erzeugen, die anschließend auch die Zielzellen attackierten. Das Ergebnis zeigt, dass man CAR-T-Zellen gegen Krebs im Prinzip auch im Körper direkt erzeugen kann – mit einem einfachen viralen Wirkstoff. Allerdings wird das Verfahren wohl so bald nicht als Medikament zum Einsatz kommen: Bei den Mäusen zeigten sich Anzeichen für die schweren Nebenwirkungen von CAR-T-Therapien, an denen in klinischen Tests bereits Menschen starben. ↗

(Spektrum – Die Woche, 38/2018)

GENTHERAPIE

Zwischen Wunsch und Wirklichkeit

von Juliette Irmer

Die Geschichte der Gentherapie zeichnet sich durch hochfliegende Hoffnungen und herbe Rückschläge aus. Doch nun scheint ein Wendepunkt erreicht. Gehören Gentherapien bald zur etablierten Medizin?



2015

ist Hassan sieben Jahre alt und dem Tod nahe. Er leidet an einer seltenen Hauterkrankung, der Schmetterlingskrankheit: Sie macht seine Haut so empfindlich wie die Flügel der Insekten. Auf Grund eines Gendefekts fehlt ein Teil des Proteins Laminin-332, das die obere in der unteren Hautschicht verankert. Als er in die Bochumer Kinderklinik eingeliefert wird, sind 60 Prozent seiner Hautoberfläche zerstört und seine Eltern treffen eine Entscheidung, die ihm das Leben rettet: Gemeinsam mit Kollegen aus Italien wagen die Bochumer Ärzte eine Gentherapie als Heilversuch. Sie isolieren Stammzellen aus Hassans Haut, schleusen das intakte Gen ein und züchten neue, gesunde Haut, die sie dem Jungen in drei Operationen transplantieren – insgesamt 0,85 Quadratmeter. Heute führt Hassan ein weitgehend normales Leben und geht zur Schule.

Seit dem ersten Gentherapie-Versuch vor fast 30 Jahren hat es immer wieder erstaunliche Erfolge, aber ebenso Rückschlä-

ge und einige Todesfälle gegeben. Seither führten Forscher 2597 Studien zu Gentherapien durch, und zurzeit kommen jedes Jahr mehr als 100 neue hinzu. Viele blieben – und bleiben noch – im Versuchsstadium stecken, immerhin aber wurden in Europa seit 2012 vier Gentherapeutika zugelassen. Allein im Jahr 2017 gab die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für drei gentherapeutische Arzneimittel grünes Licht. Wird also der Wunschtraum Gentherapie nun endlich wahr?

Die Gentherapie hat Tücken

Die initiale Idee hinter einer Gentherapie ist bestechend einfach: Vielen Krankheiten liegt ein einziger Gendefekt zu Grunde, der das entsprechende Protein funktionslos macht. Ersetzt man das fehlerhafte Gen durch ein intaktes, versetzt man die Zellen wieder in die Lage, das Protein korrekt zu produzieren. Die Devise lautet also heilen statt lindern, denn man beseitigt die Ursache der Erkrankung. »Das ist ungefähr so, als würde man einem Buch, in dem ein Druckfehler ist, einen Zettel beilegen mit den korrekten Worten und so die fehlerfreie Information hinzufügen«, erklärt Bernd Wissinger, Leiter des Molekulargeneti-

netischen Labors des Forschungsinstituts für Augenheilkunde der Universität Tübingen. Die Umsetzung in die Praxis hat allerdings ihre Tücken.

Eine wirklich harte Nuss ist bis heute der Transport eines intakten Gens in die entsprechenden Zellen. Schon früh kam man auf die Idee, Viren als »Gentaxi« zu nutzen, denn sie sind Spezialisten, wenn es darum geht, Erbgut in Zellen einzuschleusen: Sie integrieren ihre eigene DNA in das Erbgut der Wirtszellen, um sich dann auf deren Kosten zu vermehren – ein Mechanismus, den sie in Jahrmillionen perfektioniert haben. Allerdings hatten ihre Wirte genauso lange Zeit, sich gegen die Virenangriffe zu wappnen.

Injiziert man also virale Gentaxis, auch Vektoren genannt, in den Körper, bleibt das nicht unbemerkt. Selbst dann nicht, wenn es sich um »entschärfte« Viren handelt, die sich nicht mehr vermehren und keine Krankheiten auslösen. Vielmehr interagieren diese harmlosen Viren ebenfalls umgehend mit Molekülen des Immunsystems, und der größte Teil von ihnen wird beseitigt. Um also eine ausreichend große Zahl von Zellen mit einer intakten Genkopie zu versorgen, müssen Ärzte mehrere Billio-

nen solcher Vektoren einsetzen – eine Virenlast, die der Körper im schlimmsten Fall nicht verkraftet. So geschehen bei Jesse Gelsinger, dessen Schicksal bis heute einen dunklen Schatten auf die Geschichte der Gentherapie wirft und die vor zwei Jahrzehnten herrschende Euphorie deutlich dämpfte. Der 18-Jährige hatte an einer leichten Form einer erblich bedingten Stoffwechselstörung der Leber gelitten und sich 1999 freiwillig für eine Gentherapie-Studie gemeldet. Vier Tage nach dem Versuch, sein Leiden durch ein intaktes Gen zu heilen, starb der junge Mann, weil sein Immunsystem auf Grund der Viren schwemme kollabierte.

Das Problem der Vektoren

Einen Haken gibt es bei klassischen Gentherapien weiterhin: Niemand kann exakt vorhersagen, wo das Korrekturgen sich ins Erbgut einklinkt, was fatale Nebenwirkungen haben kann: Zwischen 2006 und 2009 gelang es zum Beispiel, zehn Kinder mit einer angeborenen, schweren Immunschwäche, dem Wiscott-Aldrich-Syndrom, erfolgreich zu behandeln. Erst nach einigen Jahren zeigten sich verheerende Nebenwirkungen: Sieben der zehn Kinder hatten Blutkrebs ent-

Gentherapie auf einen Blick



ISTOCK / RUSTYCLOUD

Heute existieren viele unterschiedliche Ansätze, um Genfehler zu korrigieren. Bei allen existierenden immunologische und/oder genetische Nebenwirkungen. Eine Gentherapie erfolgt *in vivo* (lateinische für »im Lebendigen«), indem Vektoren das Korrekturgen oder die Genschere in die gewünschten Zellen transportiert; oder *ex vivo* (»außerhalb des Lebendigen«), indem Ärzte Patientenzellen im Labor gentechnisch verändern und dann zurückführen.

VEKTOREN: Mit Hilfe von Viren transportiert man ein Korrekturgen in die entsprechenden Zellen. Je nach Zielorgan werden sehr hohe Viren Mengen benötigt, um eine ausreichend hohe Zahl von Zellen mit dem Korrekturgen zu versorgen. Das kann zu Überreaktionen der Immunabwehr führen. Hinzu kommt, dass sich das Korrekturgen zufällig ins Erbgut integriert, man kann den Ort nicht bestimmen.

CAR-T-THERAPIE: Keine klassische Gentherapie. Hier wird T-Zellen ein künstliches Gen hinzugefügt. Das Proteinprodukt, der CAR, spürt Krebszellen auf und leitet ihre Vernichtung ein. Die Methode kann zu einer Entgleisung der Immunabwehr führen.

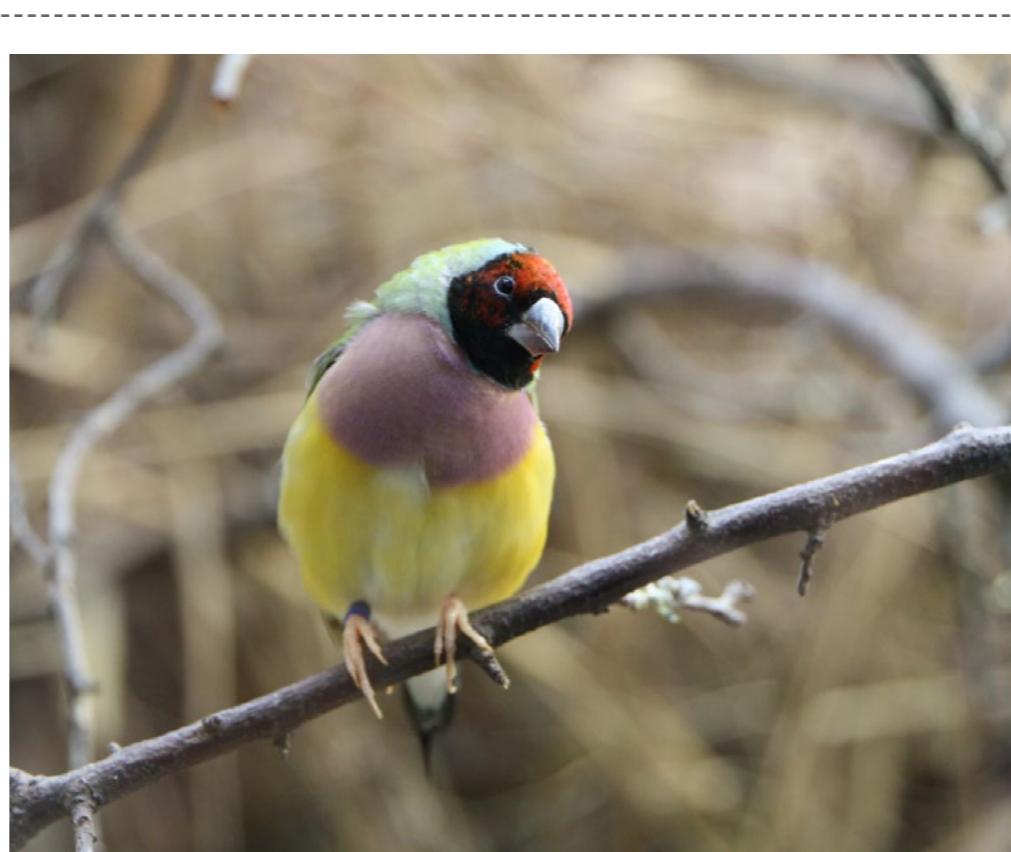
GENSCHEREN: Mit Genscheren kann man Gene gezielt und kontrolliert manipulieren: Man kann sie an einem vorher bestimmten Ort einfügen, sie inaktivieren und sie in der Zelle reparieren. Fehlschnitte in der DNA können ebenfalls zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

wickelt. Die Viren hatten das fehlerfreie Gen, das die Symptome der Krankheit verschwinden ließ, stabil ins Erbgut eingebaut, dabei aber offenbar Gene aktiviert, die eine Krebsentstehung fördern.

Immerhin: Heute verwendet man Gentaxis, die das Erbgut links und rechts vom gewünschten Insertionsort weniger stark beeinflussen, wodurch das Leukämierisiko verringert wird. Eine andere Möglichkeit, das Risiko zu umgehen, ist die Verwendung einer anderen Virengruppe, von so genannten AAVs (adeno-assoziierte Viren). Diese transportieren ein Gen zwar in den Zellkern, bauen es aber nicht in das Erbgut ein. Den Vorteil erkauft man sich mit dem Nachteil, dass die genetische Korrektur womöglich nicht von Dauer ist, weil sie eben nicht stabil ins Erbgut eingefügt ist.

Neue Gentaxis: Treffgenauer und sicherer

Die im Dezember 2017 in den USA zugelassene Gentherapie Luxturna nutzt ein solches Virus und dient der Behandlung einer schweren Augenerkrankung. Betroffene erblindeten oft schon als Kinder, weil eine Mutation im Gen *RPE-65* die Netzhaut zerstört. Ärzte spritzen Patienten Luxturna direkt ins Auge, wo das Gentaxi eine intakte



Prachtfinken in bunt ...

Am Beispiel eines Prachtfinken haben Tübinger Forscher den Seheindruck von Patienten mit Achromatopsie nachgestellt.

... und experimentell achromatisch verschwommen

Diesen Seheindruck (nachgestellt) eines Prachtfinken haben Patienten mit Achromatopsie, die von Tübinger Forschern untersucht wurden.

RPE-65-Version in die Netzhaut transportiert. »Es ist keine Heilung, die hier erzielt wird – aber es gab eine klare, für den Patienten relevante Verbesserung, die dann hoffentlich anhält«, sagt Wissinger, der kürzlich eine eigene Gentherapie-Studie zu einer erblich bedingten Augenerkrankung beendet hat. Seine Patienten leiden an Achromatopsie, sie erkennen keine Farben und sehen stark verschwommen.

»Die Patienten haben die Therapie gut vertragen. Ermutigend ist auch, dass einige der Patienten sich zum Teil gerne das zweite Auge ebenfalls behandeln lassen wollen«, so Wissinger.

Allerdings existieren beim Einsatz der vermeintlich sicheren AAVs ebenfalls Unwägbarkeiten: Im Januar 2018 wurden Studienergebnisse veröffentlicht, die von massiven Nebenwirkungen bei Affen und Schweinen berichten, nachdem den Tieren eine extrem hohe Dosis AAV-Vektoren intravenös verabreicht worden war – eine so hohe Konzentration ist zum Beispiel nötig, um Krankheiten des Muskel- oder Nervensystems zu kurieren. »Es sind noch nicht alle Probleme gelöst. Ich denke, dass die Gentherapie bei bestimmten Organen,

etwa beim Auge, schneller vorankommen und etabliert sein wird als bei anderen Organen«, erklärt Wissinger.

Hilfe zur Selbsthilfe: Hochgerüstete Eigenabwehr

Spektakuläre Fortschritte hat es in den vergangenen Jahren auch bei der Behandlung bestimmter Krebsarten gegeben. »Vor allem Therapien mit CAR-T-Zellen haben sich in klinischen Studien bei der Behandlung von Leukämien und Lymphomen als sehr wirksam erwiesen«, sagt Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, zu dessen Kernaufgaben die Bewertung biomedizinischer Arzneimittel gehört. In den USA wurden 2017 zwei CAR-T-Zelltherapien, Kymriah und Yescarta, zur Behandlung von Leukämien zugelassen, die Markteinführung in Europa steht bevor.

Ziel dieser Therapie ist die gezielte Vernichtung von Krebszellen mit Hilfe körpereigener T-Zellen, der Hauptakteure der Immunabwehr. Anders als bei anderen Gentherapien wird hier aber kein Gendefekt korrigiert, sondern ein zusätzliches Gen hinzugefügt. Ärzte entnehmen Patienten dafür zunächst T-Zellen, bauen das Gen für den

»chimeric antigen receptor« (CAR) darin ein und führen die veränderten T-Zellen wieder den Spendern zu. Der von den T-Zellen dann produzierte CAR spürt Krebszellen anhand bestimmter Erkennungsstrukturen auf. Den Teil des CARs, der aus der Oberfläche der Immunzellen herausragt, kann man sich als Puzzlestück vorstellen. Wenn nun die T-Zellen durch den Körper patrouillieren und das Puzzlestück sein Gegenstück findet – ein spezifisches Antigenprotein auf der Oberfläche einer Krebszelle –, leitet das die Zerstörung der Tumorzelle ein.

Die CAR-T-Zelltherapie löst damit ein Grundproblem der Krebstherapie: Krebszellen lernen im Lauf der Zeit, sich für das Immunsystem unsichtbar zu machen. CAR-T-Zellen enttarnen sie und machen sie wieder angreifbar. Eine Ikone dieser Therapie ist Emily Whitehead, bei der im Alter von sechs Jahren eine nicht behandelbare Leukämie diagnostiziert wurde und die seit nunmehr sechs Jahren krebsfrei ist.

Allerdings darf dieses Vorzeigebeispiel nicht darüber hinwegtäuschen, dass die CAR-T-Zelltherapie zum Teil massive Nebenwirkungen hat. Denn: »Mit CAR-T-Zellen wird ein sehr potenter Mechanismus ge-

nutzt, der zu einer wirksamen Therapie, aber auch zur Entgleisung des Immunsystems und ohne Gegenmaßnahmen schlimmstens zum Tod führen kann», sagt Cichutek. Zwei Probleme stehen dabei im Vordergrund: Zum einen reagiert der Körper auf hochaktive CAR-T-Zellen, indem er vermehrt Botenstoffe, etwa Zytokine, freisetzt, die Entzündungsreaktionen auslösen. Im Extremfall kann das einen lebensbedrohlichen Zytokinsturm auslösen.

Zum anderen sind die Attacken der absichtlich entsicherten CAR-T-Zellen heftig, teilweise sogar unkontrolliert: Sie eliminieren nicht nur entartete, sondern auch gesunde Zellen. Bislang eignen sie sich deswegen vor allem als Waffen gegen Krebsarten wie die Leukämie. Denn hier lassen sich durch Kollateralschäden verloren gegangene Blutzellen nach der Therapie ersetzen. Bei soliden Tumoren, also »klassischen« Krebsarten wie Brust- oder Lungenkrebs, ist die CAR-T-Zelltherapie bisher weniger erfolgreich. Dennoch sind hier etliche klinische Prüfungen angelaußen: Um gesundes Gewebe zu schonen, wollen Forscher mehrere Erkennungsstrukturen (Puzzlestücke) von Tumorzellen kombinieren.

Hoffnung Genscheren: Kontrolliert und präzise

Einen enormen Aufwind erhält die Forschung rund um Gentherapien durch die Genome-Editing-Verfahren, allen voran CRISPR/Cas. Statt es dem Zufall zu überlassen, wo ein »Korrekturgen« sich ins Erbgut einklinkt, kann man den Ort nun mit Hilfe der Genscheren präzise bestimmen. Ein riesiger Fortschritt, der unliebsame Nebenwirkungen vermeiden kann. Hinzu kommt, dass man mit Genome-Editing-Verfahren Gene nicht nur hinzufügt oder inaktiviert, sondern sie gezielt »reparieren« kann.

Aber auch Genscheren haben ihre Schattenseite. Ab und an schneiden sie daneben, ein Phänomen, das als Off-target-Effekt bekannt ist. Diese Fehlschnitte können ebenfalls zu Nebenwirkungen führen. »So viel versprechend die Methode ist: Sie steckt noch in den Kinderschuhen. Wir haben noch keine Langzeiterfahrung, und wir wissen, dass sich manche Probleme erst nach mehreren Jahren zeigen«, sagt Toni Cathomen, Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie der Universität Freiburg, der mit einer Genscheren-Gentherapie Aids heilen möchte: Manche Menschen sind wegen einer Mutation

im Gen für CCR5, einen Rezeptor, über den das HI-Virus in die Zelle eindringt, resistent gegen HIV. Durch das Inaktivieren des CCR5-Gens in Blutstammzellen könnten Patienten ein neues, HIV-resistenteres Immunsystem entwickeln. Im Tierversuch war der Ansatz bereits erfolgreich, eine klinische Studie ist für 2019 geplant.

»Durch die intensive Forschungsarbeit der letzten Jahre und eine Vielzahl von Studien verstehen wir die Wirkungszusammenhänge heute viel besser. Und diese Entwicklung wird sich weiter verstärken«, sagt auch Cichutek. »Derzeit befinden sich elf Arzneimittel für neuartige Therapien im europäischen Prime-Verfahren, das das letzte Stadium der Arzneimittelentwicklung vor Beantragung der Arzneimittelzulassung ebnen und beschleunigen soll. Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts ist es ein Wendepunkt, dass Gentherapeutika in die Phase der Zulassung gelangen und eine zunehmende Anzahl dieser Arzneimittel Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen wird.«

Oder: Wer soll das bezahlen?

Während die biologischen Hürden langsam kleiner werden, entstehen andere Her-

ausforderungen. Die einen sind ethischer Natur, Stichwort »Designerbabys«. Die anderen sind monetärer Art: Gentherapien sind extrem teuer. Luxturna etwa kostet 850 000 US-Dollar, Kymriah schlägt mit 475 000 US-Dollar zu Buche. Pharmaunternehmen rechtfertigen die Preise mit hohen Entwicklungskosten. Zudem hoffen die Pharmaentwickler, dass die Behandlung mehrere Jahre wirkt, im Idealfall sogar lebenslang. Auf diese Weise könnte im Gesundheitssystem unter dem Strich sogar Geld für Therapieversuche eingespart werden.

Aber: »Die jetzt im Raum stehenden Kosten sind eindeutig zu hoch. Letztlich sollte hier die Politik eingreifen, durch Deckelung der Kosten beziehungsweise im Rahmen von Verhandlungen zwischen Kostenträgern und Anbietern«, findet Wissinger. Letztlich braucht es hier eine gesellschaftliche Diskussion: Was sind uns Gentherapien wert, die Blinde sehend machen, Krebskranke heilen und anderen lebenslange Behandlungen und Leid ersparen? ↵

EPIGENETIK

Prägende Eindrücke im Erbgut



Traumata | Geerbte Erfahrungen
Umweltgifte | Schäden an mehreren Generationen
Evolution | Der Ursprung der Instinkte

FÜR NUR
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN

A close-up photograph of a white mouse being held gently by a person's hands, which are covered in blue medical gloves. The mouse is looking towards the camera. The background is a plain, light color.

SENESZENZ

Zombies töten, um jung zu bleiben

von Megan Scudellari

Zellen zu töten, die sich weigern, am Ende ihres Lebens einfach zu sterben – das hat sich bei Mäusen als eine wirkungsvolle Antiaging-Strategie erwiesen, die auch in der Krebstherapie Anwendung finden könnte..

Die altersschwach aussehenden transgenen Mäuse, die Jan van Deursen im Jahr 2000 experimentell gezüchtet hatte, stellten den Wissenschaftler vor ein Rätsel. Statt dass sie wie erwartet Tumore entwickelten, plagte ein sonderbares Leiden die Tiere. Bereits im zarten Alter von drei Monaten begann das Fell der Mäuse schütter zu werden, und ihre Augen waren vom grauen Star getrübt. Erst nach jahrelanger Forschungsarbeit fand van Deursen schließlich die Ursache dieser Symptome heraus: Die Mäuse alterten unnatürlich schnell, da ihre Körper Unmengen einer seltsamen Art von Zellen enthielten, die sich zwar nicht mehr teilten, aber auch nicht starben.

Diese Beobachtung brachte van Deursen und seine Kollegen von der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, auf eine Idee: Liefse sich durch das Abtöten solcher »Zombiezellen« womöglich das vorzeitige Einsetzen des Alterungsprozesses bei den Mäusen aufhalten? Die Antwort lautete: Ja.

In einer im Jahr 2011 veröffentlichten Studie kamen die Wissenschaftler um van Deursen zu dem Ergebnis, dass die Eliminierung dieser als »seneszent« bezeichneten Zellen viele Verheerungen des Alters verhindert. In rascher Folge berichteten daraufhin diverse Arbeitsgruppen von ganz ähnlichen Forschungsergebnissen, und zahlreiche Experimente der vergangenen sieben Jahre bestätigten den Befund, dass senescente Zellen in alternden Organen akkumulieren und ihre Beseitigung eine abschwächende oder sogar vorbeugende Wirkung bei bestimmten Krankheiten hat.

Allein die im Forschungsjahr 2017 durchgeführten Mäuseversuche zeigten, dass die Leistungsfähigkeit, die Felldichte und die Nierenfunktion wiederhergestellt werden, wenn gealterte Zellen entfernt werden. Bei Lungenerkrankungen verbessert das Verfahren das Krankheitsbild, zudem sorgt es für eine Heilung von Knorpelverletzungen. Und laut einer Studie aus dem Jahr 2016 erhöht die Eliminierung senescenter Zellen wohl auch die Lebenserwartung normal al-

»Es gibt nicht ein einziges eindeutiges Merkmal einer seneszenten Zelle. Nichts. Punkt!«

[Judith Campisi]

ternder Mäuse. »Durch simples Entfernen senescenter Zellen könnte man die Bildung von neuem Gewebe stimulieren«, erklärt Jennifer Elisseeff von der Johns Hopkins University in Baltimore, die Erstautorin der Veröffentlichung zur Knorpelheilung. Dadurch würden einige der natürlichen Reparaturmechanismen des Zellgewebes wieder in Schwung gebracht, fügt die Wissenschaftlerin hinzu.

Dieser Antiaging-Effekt gibt der Erforschung senescenter Zellen – eines weit verbreiteten Zelltyps, der sich nicht mehr teilt und vor mehr als fünf Jahrzehnten erstma-

lig beschrieben wurde – eine unerwartete Wendung. Wenn eine Zelle in die Seneszenz übergeht, was fast alle Zelltypen können, dann hört sie auf, Kopien ihrer selbst herzustellen. Stattdessen schüttet sie Hunderte von Proteinen aus und lässt gegen den Zelltod wirkende Signalwege auf Hochtouren laufen. Eine seneszente Zelle hat ihren Lebensabend erreicht: Sie ist noch nicht ganz tot, teilt sich aber auch nicht mehr wie auf dem Gipfel ihres Lebens.

Biotechnologie- und Pharmaunternehmen möchten nun Senolytika testen – Wirkstoffe, die die gealterten Zellen eliminieren – in der Hoffnung, die verheerenden Folgen des Alters rückgängig zu machen oder ihnen zumindest vorzubeugen. Das im kalifornischen San Francisco ansässige Unternehmen Unity Biotechnology, zu dessen Gründern van Deursen gehört, plant in den nächsten zweieinhalb Jahren mehrere klinische Studien, in deren Rahmen an Arthrose sowie Augen- und Lungenerkrankungen leidende Patienten mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden sollen.

James Kirkland, Gerontologe an der Mayo Clinic, der mit van Deursen im Jahr 2011 die erste Studie zur Eliminierung seneszenter

Seneszenz bei Krebs – ein zweischneidiges Schwert

Geschädigte oder gestresste Zellen fallen oft in einen Schneewitchenschlaf, der verhindern soll, dass sie sich weiter teilen und damit eventuell Erkrankungen wie Krebs auslösen. So schützt das zelluläre Seneszenzprogramm unseren Körper vor bösartigen Tumoren, bevor diese entstehen können.

Auch Krebszellen können in die Seneszenz gedrängt werden, unter anderem durch Chemotherapien. Bisher wurde dies oft als therapeutischer Erfolg gewertet, weil die schlafenden Zellen aufhören, sich zu teilen, und normalerweise nicht mehr aus ihrem Schlummer erwachen. Doch der Ruhemodus hat Schattenseiten: Seneszente Zellen produzieren eine Vielzahl von Proteinen, die sie in ihre Umwelt entlassen. Unter ihnen befinden sich Wachstumsfaktoren, die Krebszellen in ihrer Nähe dazu veranlassen können, sich noch mehr zu teilen und einen aggressiven Tumor zu bilden. Eine 2017 veröffentlichte Studie zeigte zudem, dass manche schlummernden Krebszellen als gefährliche Zombies wiederauferstehen können um neue, besonders aggressive Tumore zu bilden.

Zellen durchführte, hat gerade in kleinem Umfang erste, vorsichtige Proof-of-Concept-Studien aufgenommen. Er will die Wirkung senolytischer Substanzen bei einer Reihe von Altersgebrechen nachweisen. »Ich habe schlaflose Nächte, denn bei Mäusen oder Ratten sieht immer alles so viel versprechend aus, doch sobald es an den Menschen geht, stößt man an eine Grenze«, konstatiert der Wissenschaftler.

Keinem anderen Antiaging-Elixier ist es bisher gelungen, diese Grenze zu überwinden – und dafür gibt es Gründe. Für klini-

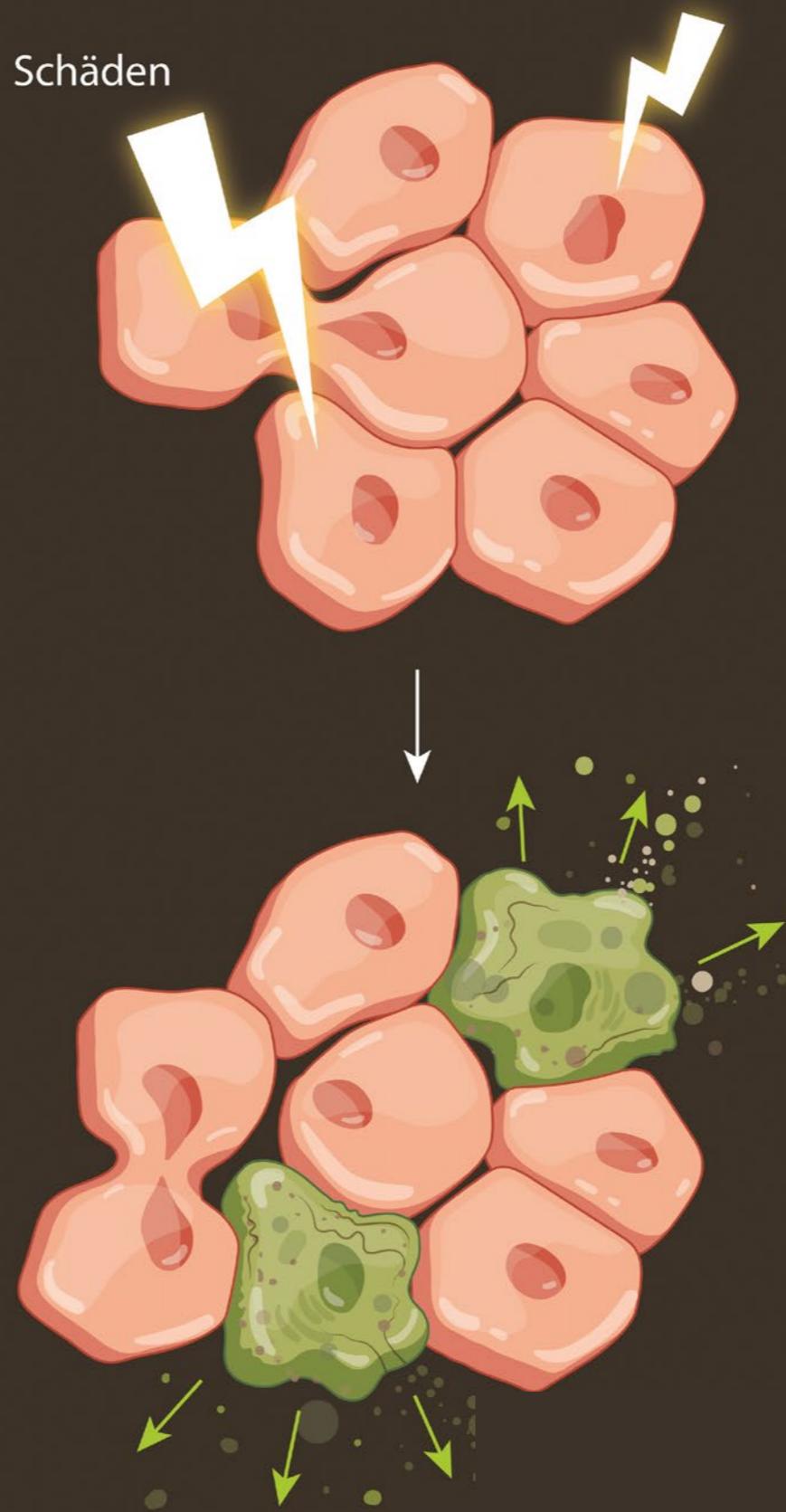
sche Studien, die sich mit einer Verlängerung der gesunden Lebenszeit befassen, werden nur in den seltensten Fällen Finanzmittel zur Verfügung gestellt. Und auch der Begriff des Alterns an sich ist heikel. Die US Food and Drug Administration, die amerikanische Lebens- und Arzneimittelbehörde, definiert den Alterungsprozess beispielsweise nicht als ein behandlungsbedürftiges Leiden.

Sollte sich jedoch bei einigen klinischen Erprobungen »auch nur der Hauch einer Wirksamkeit beim Menschen« zeigen, wie

es Ned David, der Vorsitzende von Unity Biotechnology, formuliert, werde dies einen starken Anstoß zur Entwicklung von Behandlungsmethoden und für ein besseres Verständnis der grundlegenden Prozesse des Alterns geben. Andere Forscher auf diesem Gebiet verfolgen die aktuellen Geschehnisse mit Interesse. Senolytika seien absolut bereit für den Einsatz in klinischen Studien, versichert Nir Barzilai, Direktor des Institute for Aging Research am Albert Einstein College of Medicine in New York City. »Ich glaube, Senolytika könnten schon bald als Medikamente auf den Markt kommen und bei älteren Menschen viel versprechende Wirkung zeigen – vielleicht sogar schon in den nächsten Jahren.«

Die dunkle Seite

Als die Mikrobiologen Leonard Hayflick und Paul Moorhead 1961 den Begriff der Seneszenz prägten, wollten sie damit das Altern auf zellulärer Ebene beschreiben. Damals beschäftigten sich jedoch nur sehr wenige Wissenschaftler mit der Untersuchung von Alterungsprozessen, und Hayflick erinnert sich, dass ihn manche auf Grund seiner Beobachtungen als einen Idioten bezeichneten. Dem Konzept der Se-



AUSLÖSER

Schäden, Krankheiten und die Signale anderer Zellen während der Entwicklung können Seneszenz induzieren.

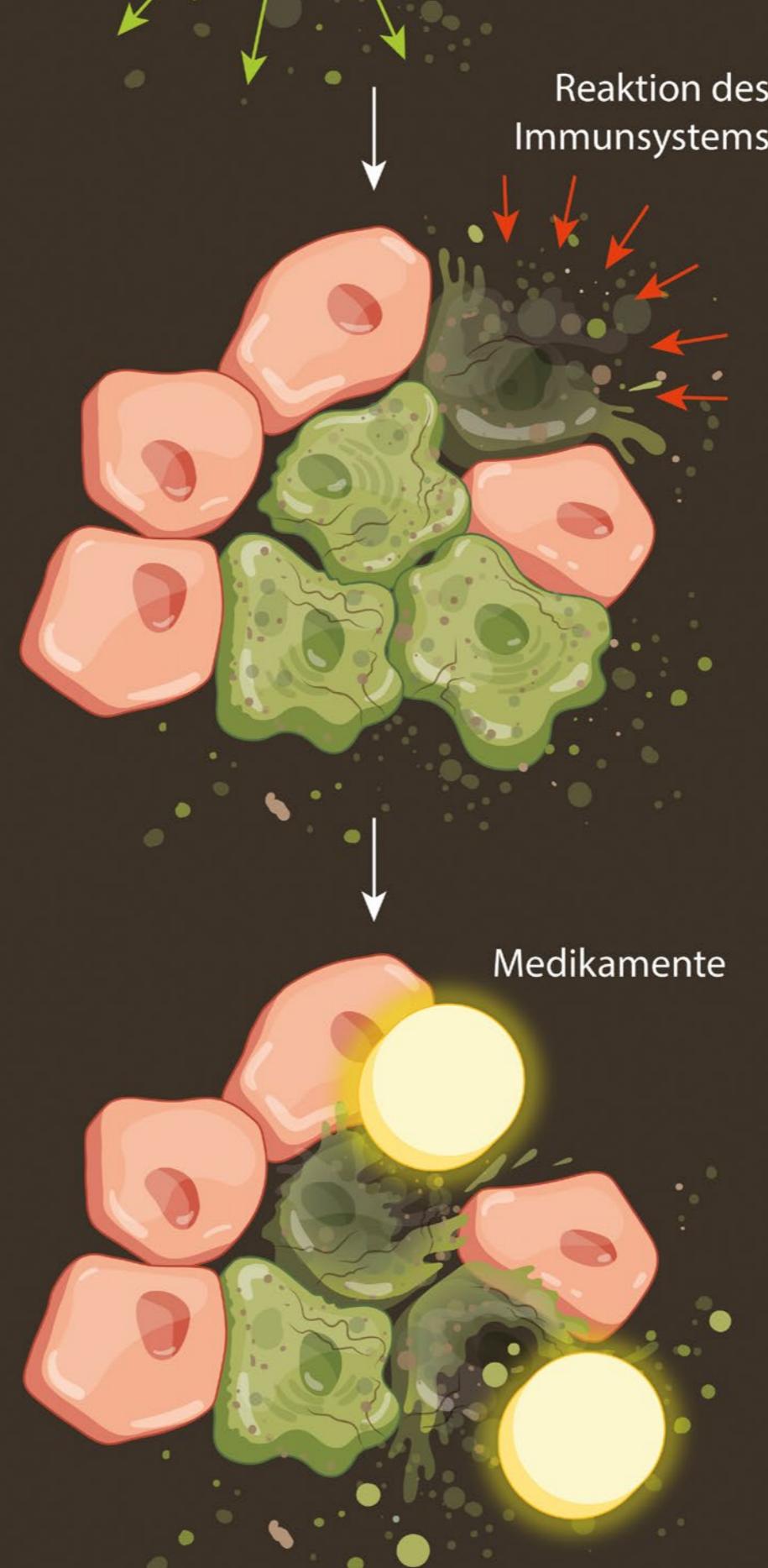
FREISETZUNG VON SIGNALEN

Im seneszenten Zustand hören Zellen auf, sich zu teilen, und schütten Proteine wie etwa Zytokine aus, die Immunmoleküle anlocken.

nesenz wurde jahrzehntelang keinerlei wissenschaftliche Beachtung geschenkt.

Selbst wenn viele Zellen aus eigenem Antrieb sterben, besitzen alle teilungsfähigen somatischen Zellen (also sämtliche Körperzellen mit Ausnahme der Keimzellen) die Fähigkeit, in das Seneszenzstadium überzugehen. Lange Zeit habe man die greisen Zellen nur als eine Kuriosität betrachtet, berichtet Manuel Serrano vom Institut de Recerca Biomèdica in Barcelona, Spanien, der sich seit mehr als 25 Jahren mit der Erforschung der Seneszenz beschäftigt. »Wir waren uns nicht sicher, ob die Zellen irgendeine wichtige Funktion erfüllten.« Denn obwohl senescente Zellen ihre Teilungsfähigkeit aus eigenem Antrieb außer Kraft setzen, bleiben sie metabolisch aktiv und erfüllen häufig auch weiterhin grundlegende zelluläre Funktionen.

Bis zum Jahr 2005 verstand man die Seneszenz im Wesentlichen als eine Möglichkeit, das Wachstum geschädigter Zellen zu stoppen, um die Bildung von Tumoren zu unterdrücken. Heutzutage suchen Forscher Antworten auf die Frage, wie Seneszenz eigentlich im Verlauf der natürlichen Entwicklung und bei Erkrankungen entsteht. Ein bekanntes Phänomen ist die Tat-



ABTÖTEN ODER AKKUMULATION
Das Immunsystem kann senescente Zellen abtöten und dadurch eine Regeneration des Gewebes bewirken. Doch in erkranktem oder alterndem Gewebe kommt es zu einer Anhäufung senescenter Zellen.

TÖTEN DER ZOMBIES
In der Entwicklung befindliche Medikamente schalten die Überlebenstricks der seneszenten Zellen aus und beseitigen diese aus Gelenken, Blutgefäßen oder den Augen.

sache, dass mutierte oder verletzte Zellen häufig ihre Teilung einstellen, um eine Weitergabe der Schädigung an ihre Tochterzellen zu verhindern. Zudem wurde das Vorkommen seneszenter Zellen sowohl in der Plazenta als auch im Embryo nachgewiesen; dort steuern sie offenbar die Bildung temporärer Strukturen, bevor sie von anderen Zellen eliminiert werden.

Doch es dauerte nicht lang, bis die Wissenschaftler auch die »dunkle Seite« der Seneszenz, wie sie die Molekularbiologin Judith Campisi nennt, entdeckten. Im Jahr 2008 fanden gleich drei Forschergruppen, unter ihnen auch Campisi und ihre Mitarbeiter am Buck Institute for Research on Aging in Novato, Kalifornien, heraus, dass senescente Zellen eine Fülle von Molekülen freisetzen, darunter auch Zytokine, Wachstumsfaktoren und Proteasen, die die Funktionen benachbarter Zellen beeinflussen und lokale Entzündungsreaktionen auslösen. Diese Zellaktivität bezeichneten Campisi und ihre Kollegen als den Seneszenz-Assoziierten Sekretorischen Phänotyp (SASP). In neueren, bislang unveröffentlichten Untersuchungen identifizierten die Wissenschaftler Hunderte von Proteinen, die an dem SASP beteiligt sind.

In jungem und gesundem Gewebe sei die Sekretion dieser Proteine höchstwahrscheinlich Bestandteil eines Wiederherstellungsprozesses, mit dessen Hilfe geschädigte Zellen in benachbartem Gewebe Reparaturvorgänge anregten, folgert Manuel Serrano – gleichzeitig senden sie auch ein Notsignal aus, das das Immunsystem veranlasse, sie zu eliminieren. Doch irgendwann kommt es schließlich zu einer Akkumulation der seneszenten Zellen, und dieser Prozess geht unweigerlich mit krankhaften Veränderungen einher, beispielsweise Arthrose (einer chronischen Entzündung der Gelenke) oder Arteriosklerose (einer Verhärtung und Verengung der Arterien). Niemand weiß so recht, wann oder warum dies eigentlich geschieht – vermutlich reagiert das Immunsystem mit der Zeit einfach nicht mehr auf die Signale der gealterten Zellen.

Überraschenderweise bestehen zwischen den seneszenten Zellen der einzelnen Gewebe geringfügige Unterschiede. Sie sezernieren verschiedene Zytokine, exprimieren andersartige extrazelluläre Proteine und wenden unterschiedliche Taktiken an, um dem Zelltod zu entkommen. Diese enorme Vielfalt macht das Aufspüren und Sichtbarmachen der greisen Zel-

len in der praktischen Laborarbeit zu einer echten Herausforderung. »Es gibt nicht ein einziges eindeutiges Merkmal einer seneszenten Zelle. Nichts. Punkt«, erklärt Campisi nachdrücklich.

Tatsächlich scheint selbst das Hauptmerkmal seneszenter Zellen – das Unvermögen, sich zu teilen – nicht für immer in Stein gemeißelt. Nach einer Chemotherapie beispielsweise dauere es bis zu zwei Wochen, bis die Zellen in das Seneszenzstadium übergingen, irgendwann danach aber können sie sich durchaus auch wieder in proliferierende Krebszellen zurückwandeln, unterstreicht Hayley McDaid, Pharmakologin am Albert Einstein College of Medicine in New York City. Diese Beobachtung ergänzte 2017 ein Forscherverbund zahlreicher Wissenschaftler mit Studien an Mausmodellen für Haut- und Brustkrebs: Sie schlussfolgerten, dass eine Krebserkrankung dann gestoppt werden kann, wenn senescente Zellen direkt nach einer Chemotherapie eliminiert werden.

Eine vollständig Bestandsaufnahme aller seneszenten Zellen ist sehr schwierig zu bekommen, weil den Zellen universelle Eigenschaften abgehen: Die Forscher müssen ein breites Spektrum molekularer Mar-

ker einsetzen, um sie in allen Geweben aufzuspüren, was die Aufgabe mühsam und kostspielig gestaltet, erläutert van Deursen. Ein genereller Seneszenzmarker könnte die Arbeit enorm vereinfachen, doch den Wissenschaftlern ist weder ein spezifisches Protein bekannt, das sie markieren könnten, noch ein Prozess, anhand dessen sich die Seneszenz eindeutig nachweisen ließe.

»Ich würde mein Geld darauf setzen, dass wir niemals einen seneszenzspezifischen Marker finden werden«, fügt Campisi hinzu. »Darauf würde ich tatsächlich auch eine Flasche guten Weins verwetten.« Allen Schwierigkeiten zum Trotz hat eine Gruppe von Wissenschaftlern zu Beginn dieses Jahres eine Methode zur Zählung senescenter Zellen in Geweben entwickelt. Durch gezielte Färbung molekularer Seneszenzmarker in Geweben und anschließender Bildauswertung gelang es Valery Krizhanovsky und seinen Kollegen vom Weizmann-Institut für Wissenschaften in Rehovot, Israel, die Zahl der seneszenten Zellen in Tumoren und gealterten Geweben von Mäusen zu bestimmen. »Es gab doch mehr von diesen Zellen, als ich erwartet hatte«, stellt Krizhanovsky fest. Während bei jungen Mäusen höchstens ein Pro-

zent der Zellen aller untersuchten Organe seneszent waren, betrug der Anteil der gealterten Zellen in einigen Organen zweijähriger Mäuse bis zu 20 Prozent.

Hinaus mit den Alten

Dennoch haben diese schwer fassbaren, greisen Zellen auch ihre gute Seite: Sie mögen zwar schwer zu finden sein, lassen sich jedoch auf einfache Weise beseitigen. Im November 2011 vertrieb sich Ned David auf einem dreistündigen Flug die Zeit mit der Lektüre der gerade erschienenen Veröffentlichung von Deursens und Kirklands, in der die Wissenschaftler die Effekte der Eliminierung der Zombiezellen beschrieben. Der Vorsitzende von Unity Biotechnology las die Publikation ein zweites und sogar ein drittes Mal. Die Idee »war so einfach und schön«, erinnert sich David, »sie war geradezu poetisch.« Unmittelbar nach der Landung telefonierte der Biotechnologie-Multiunternehmer mit van Deursen und hatte diesen innerhalb von 72 Stunden davon überzeugt, sich bei einem Treffen über die Gründung eines Antiaging-Unternehmens zu beraten.

Als Erstes versuchte Kirkland daraufhin in Zusammenarbeit mit Forschern des San-

ford Burnham Medical Research Institute in La Jolla, Kalifornien, mit Hilfe eines Hochdurchsatzscreenings möglichst rasch eine Verbindung zu identifizieren, die senescente Zellen abtötete. Doch schon bald habe es sich als eine wahre »Herkulesaufgabe« herausgestellt, zu unterscheiden, ob ein Medikament auf sich teilende oder sich nicht mehr teilende Zellen wirke, erzählt Kirkland rückblickend. Nach diversen Fehlschlägen entschied sich der Wissenschaftler, einen anderen Weg einzuschlagen.

Um in ihrem »untoten« Zustand überleben zu können, sind senescente Zellen auf bestimmte Schutzmechanismen angewiesen. Daher machte sich Kirkland gemeinsam mit Laura Niedernhofer und weiteren Wissenschaftlern des Scripps Research Institute in Jupiter, Florida, daran, diese Mechanismen aufzuspüren. Es gelang den Forschern, sechs Signalwege zur Verhinderung des Zelltods ausfindig zu machen, die senescente Zellen für ihr Überleben aktivieren.

Jetzt ging es nur noch darum, Verbindungen zu finden, die diese Signalwege blockieren. Anfang des Jahres 2015 hatte das Forscherteam schließlich die ersten Senolytika identifiziert: Dasatinib, ein von der amerikanischen Lebens- und Arzneimit-

telbehörde FDA zugelassenes Chemotherapeutikum, das seneszente Vorläufer von Fettzellen beim Menschen eliminiert, und Quercetin, ein aus Pflanzen gewonnenes Nahrungsergänzungsmittel, das sich neben anderen Zelltypen auch gegen gealterte menschliche Endothelzellen richtet. Beide Substanzen, die in Kombination sogar noch besser wirken als einzeln verabreicht, konnten bei Mäusen eine Vielzahl altersbedingter Erkrankungen lindern.

Zehn Monate später entdeckte Daohong Zhou von der University of Arkansas for Medical Sciences in Little Rock zusammen mit seinen Kollegen eine senolytische Verbindung, die mittlerweile unter den Namen Navitoclax bekannt ist. Dieser Wirkstoff inhibiert zwei Proteine der Bcl-2-Familie, die normalerweise das Überleben von Zellen fördern. Wenige Wochen darauf berichteten auch die Arbeitsgruppen um Kirkland und Krizhanovsky von ähnlichen Ergebnissen.

Inzwischen sind 14 senolytische Substanzen beschrieben worden, darunter auch kleinere Moleküle, Antikörper sowie seit März 2017 ein Peptid, das einen zum Zelltod führenden Signalweg aktiviert und alternden Mäusen wieder zu einem glänzen-

den Fell und einer gesteigerten körperlichen Fitness verhilft.

Bislang macht jedes Senolytikum allerdings nur eine bestimmte Sorte von greisen Zellen unschädlich – man bräuchte also eine Reihe unterschiedlicher senolytischer Substanzen, um den verschiedenen Alterskrankheiten entgegenzuwirken. »Und das ist die große Schwierigkeit. Jede seneszente Zelle bedient sich anscheinend eines anderen Schutzmechanismus, und deshalb müssen wir Wirkstoffkombinationen finden, die in der Lage sind, sie alle auszulöschen«, macht Niedernhofer deutlich. Bei Unity Biotechnology wurde bereits ein großer Atlas angelegt, in dem die Forscher festhalten, welche seneszenten Zellen mit welcher Art von Erkrankung zusammenhängen, ob es Schwachstellen bestimmter Zellarten gibt, wie man diese eventuell ausnutzen könnte und wie – unter Berücksichtigung der chemischen Zusammenhänge – das richtige Medikament für ein bestimmtes Gewebe entwickelt werden kann. Zweifellos müssten für verschiedenartige Indikationen auch unterschiedliche Wirkstoffe hergestellt werden, räumt Davis ein. »In einer perfekten Welt wäre dies nicht nötig, doch leider ist die Biologie nun mal nicht so.«

Trotz all dieser Herausforderungen haben senolytische Wirkstoffe aber auch einige positive Eigenschaften. Um eine Erkrankung zu verhindern oder hinauszuzögern, müssten die gealterten Zellen nur von Zeit zu Zeit – vielleicht einmal pro Jahr – beseitigt werden, und das Medikament wäre demnach nur für kurze Zeit im Körper wirksam. Diese »überfallartige« Art der Verabreichung könnte die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen minimieren und hätte zudem den Vorteil, dass Patienten das Medikament einnehmen können, wenn sie bei guter Gesundheit sind. Die Wissenschaftler von Unity Biotechnology planen eine direkte Injektion der senolytischen Substanzen in das betroffene Gewebe, etwa in das Kniegelenk von Arthrosepatienten oder in den Glaskörper des Auges bei Personen, die an altersbedingter Makuladegeneration leiden.

Im Gegensatz zu einer Krebserkrankung, bei der eine einzige übrig gebliebene Zelle ein erneutes Tumorwachstum auslösen kann, ist es bei den seneszenten Zellen auch nicht erforderlich, sie vollständig aus einem Gewebe zu entfernen. Untersuchungen an Mäusen zeigen, dass bereits das Abtöten eines Großteils der greisen Zellen

ausreicht, um einen Effekt zu erzielen. Und zu guter Letzt beseitigen Senolytika nur die bereits vorhandenen gealterten Zellen; die Neubildung Letzterer wird also durch die Wirkstoffe nicht beeinträchtigt, und die Seneszenz kann folglich auch weiterhin ihre ursprüngliche, tumorunterdrückende Funktion im Körper wahrnehmen.

Aber auch die vielfältigen Vorzüge der Senolytika konnten noch nicht alle Beteiligten von der außerordentlichen Wirkungskraft dieser Substanzen überzeugen. Fast 60 Jahre nach seiner Entdeckung des Seneszenzphänomens ist Hayflick heute der Ansicht, dass das Altern einen unaufhaltsamen biophysikalischen Prozess darstellt, der sich nicht durch die Eliminierung senescenter Zellen modifizieren lässt. »Seit jeher hat es in der Menschheitsgeschichte Bestrebungen gegeben, in den Alterungsprozess einzutreten«, so Hayflick. »Doch wir kennen nichts, aber auch rein gar nichts, das erwiesenermaßen das Altern beeinflusst.«

Die Anhänger der senolytischen Wirkstoffe sind dagegen weitaus optimistischer, nicht zuletzt dank der jüngsten Forschungsergebnisse. Nach den Untersuchungen an unnatürlich schnell alternden Mäusen ging van Deursens Forscherteam

im Jahr 2016 noch einen Schritt weiter und zeigte in Experimenten mit normal alternenden Mäusen, dass das Abtöten senescenter Zellen die altersbedingte Schädigung von Organen, darunter auch Herz und Nieren, verzögerte. Und zur großen Freude der Antiaging-Enthusiasten konnte in diesem Zusammenhang auch die mediane Lebenserwartung der Tiere um etwa 25 Prozent gesteigert werden. Die viel versprechenden Resultate der Mäuseexperimente hätten bereits bei sieben oder acht Unternehmen das Interesse an diesem Forschungszweig geweckt, schätzt Kirkland. An der Mayo Clinic wurde zudem eine klinische Studie gestartet, bei der an chronischen Nierenerkrankungen leidende Patienten mit einer Kombination aus Dasatinib und Quercetin behandelt werden sollen. Zudem möchte Kirkland auch die Wirkung anderer senolytischer Substanzen auf verschiedene, mit dem Alter assoziierte Erkrankungen prüfen. »Wir wollen mehr als nur einen Satz von Senolytika in unseren Studien einsetzen und ihren Effekt auf diverse Krankheiten näher beleuchten«, ergänzt der Wissenschaftler.

Sollte die Beseitigung senescenter Zellen beim Menschen tatsächlich zu einer

Linderung altersbedingter Leiden führen, würden Forscher als Nächstes die Entwicklung umfassender Antiaging-Therapien in Angriff nehmen, erklärt Davis. Allerdings sollte niemand diese Medikamente einnehmen, bevor nicht die entsprechenden Unbedenklichkeitsuntersuchungen an Menschen abgeschlossen seien, so die ausdrückliche Warnung der beteiligten Wissenschaftler. Bei Nagetieren führen senolytische Substanzen nämlich zu einer verzögerten Wundheilung, und es könnten eventuell weitere Nebenwirkungen auftreten. »Es ist einfach zu gefährlich«, betont Kirkland.

Nach Ansicht van Deursens würde die weitere Suche nach Antworten auf grundlegende biologische Fragen die besten Chancen auf einen Erfolg in diesem Forschungsfeld versprechen. »Denn nur dann können wir verstehen, was Altern wirklich ist und wie wir auf intelligente Art und Weise in diesen Prozess eingreifen können.« ↗

(Spektrum – Die Woche, 49/2017)

Der Artikel ist unter dem Originaltitel »To stay young, kill zombie cells« in »Nature« erschienen.



IMPFSTOFFE

KREBSBEKÄMPFUNG NACH MASS

von Lisa Vincenz-Donnelly

Impfstoffe, die für jeden Patienten individuell zugeschnitten werden, können das Immunsystem gezielt gegen Tumorzellen aktivieren. Klinische Studien zeigen nun, dass sich mit diesem Ansatz erfolgreich Hautkrebs behandeln lässt.

Das Immunsystem kann nicht nur körperfremde Pathogene wie Viren und Bakterien unschädlich machen, sondern auch körpereigene, krankhaft veränderte Zellen erkennen und zerstören. Dies geschieht in unserem Organismus ständig und wirkt der Krebsentstehung sehr effektiv entgegen. Manchmal jedoch versagt der Mechanismus, da entartete Zellen zahlreiche Strategien entwickeln, um der Immunantwort zu entgehen. Immuntherapien zielen deshalb darauf ab, das Abwehrsystem bei der Beseitigung von Krebszellen zu unterstützen. Hierzu gibt es zwei Ansätze: Die passive Immunisierung, bei der Mediziner entweder Antikörper oder Immunzellen quasi als Hilfsstoffe verabreichen, um die Körperabwehr auf den Tumor zu lenken – und die aktive Immunisierung, die das Immunsystem per Impfung auf Krebszellen aufmerksam macht.

Krebsimpfungen sollen das Immunsystem dazu ertüchtigen, feine Unterschiede zwischen gesunden und entarteten Zellen zu erkennen und letztere selektiv zu attackieren. Viele bisher getestete Impfungen basierten auf Selbstantigenen – Proteinen, die von Krebszellen in hoher Menge produziert werden, die aber schwächer ausgeprägt auch in normalen Zellen vorkommen. Der Organismus verhindert normalerweise zum eigenen Schutz, dass seine Abwehr auf Selbstantigene reagiert, indem er Immunzellen gezielt ausschaltet, die körpereigene Strukturen attackieren. Das kann die Wirksamkeit entsprechender Krebsimpfungen entscheidend schwächen. Diese unerwünschte Immuntoleranz lässt sich vermeiden, indem man die Körperabwehr nur für solche Antigene sensibilisiert, die ausschließlich in Krebszellen vorkommen. Bei ihnen handelt es sich um Produkte von Mutationen, die erst im Zuge der Krebsentwicklung auftreten und in normalen Zellen nicht zu finden sind. Diese für den Körper neuen Antigene, die »Neoantigene«, stuft das Immunsystem als körperfremd ein.

Zwei Forschergruppen haben vor Kurzem unabhängig voneinander aktive

Krebsimpfungen getestet, die auf solchen Neoantigenen basieren. Die klinischen Phase-I-Versuche verliefen Erfolg versprechend. Neu an ihnen war vor allem die Methodik, die erst durch jüngste technische Entwicklungen möglich wurde. Die beiden Teams um Catherine Wu von der Harvard Medical School in Boston sowie um Uğur Şahin von der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz testeten ihre Impfungen an Patienten, die von fortgeschrittenem Hautkrebs (Melanom) betroffen waren. Die Mediziner entfernten die Tumoren zunächst chirurgisch, um die Patienten vom Krebs zu befreien. Unter diesen Voraussetzungen bestand für die Patienten zwar ein relativ hohes Rückfallrisiko, der Krebs war aber zugleich so weit zurückgedrängt, dass Zeit für eine experimentelle Behandlung blieb und die Patienten zunächst auch keine Chemotherapie benötigten, die das Immunsystem beeinträchtigen kann.

Nicht jedes mutierte Protein eignet sich als Angriffsziel

Aus dem entnommenen Tumorgewebe isolierten die Forscher zelluläre DNA und verglichen sie mit DNA aus gesundem Ge-

webe derselben Patienten. Auf diese Weise ermittelten sie, wo sich das proteinkodierende Genom der Krebs- von jenem der normalen Zellen unterschied. Neueste Entwicklungen im Bereich der DNA-Sequenzierungsmethoden, die den Prozess schneller und genauer machen als je zuvor, erleichterten dieses systematische Suchen nach krebsspezifischen Mutationen und ermöglichen es den Forschern, viele potenzielle Neoantigene zu finden.

Da nicht jedes mutierte Gen in einer Krebszelle zwangsläufig ein verändertes Protein hervorbringt, testeten die Forscher, welche der identifizierten Mutationen auch als RNA-Kopien vorlagen – denn erst diese dienen der Zelle als Bauanleitung für Proteine. Zudem eignet sich nicht jedes mutierte Protein als Antigen. Deshalb griffen die Wissenschaftler auf eine hoch entwickelte Software zurück, die relativ verlässlich vorhersagen kann, wie gut das Immunsystem ein potenzielles Antigen erkennt.

Basierend auf den besten Neoantigen-Kandidaten, die bei dieser Suche zu Tage kamen, stellten die Forscher Impfstoffe her, die individuell auf jeden einzelnen Studienteilnehmer abgestimmt wa-

ren. Jeder Mensch, der an Krebs erkrankt ist, trägt einen einzigartigen Satz von Mutationen; sogar innerhalb eines einzigen Tumors können sich die Zellen darin sehr stark unterscheiden. Um einen Tumor vollständig zu vernichten, sollte eine Immuntherapie daher ein sehr großes Sortiment an Immunzellen aktivieren, die gemeinsam möglichst viele Ziele auf den Krebszellen angreifen. Aus diesem Grund impften die Forscher ihre Patienten jeweils nicht nur gegen eines, sondern gegen 10 bis 20 verschiedene Neoantigene.

Die Gruppen um Wu und Şahin verfolgten dabei verschiedene Ansätze hinsichtlich der Art des Impfstoffs. Wus Team impfte sechs Teilnehmer jeweils siebenmal mit langen Peptidketten, die Abschnitte der Tumorantigene enthielten. Diese kann der Organismus den Zellen des Immunsystems direkt präsentieren, um eine Gegenreaktion auszulösen. Şahin und seine Kollegen hingegen setzten auf einen RNA-basierten Impfstoff. Der enthält RNA-Moleküle mit Neoantigen-Sequenzen, aus denen die Zellen die mutierten Proteine erst herstellen müssen. Damit behandelten die Forscher insgesamt 13 Patienten, jeden von ihnen mindestens achtmal.

Anhand von Blutproben der Teilnehmer bestimmten beide Teams die Aktivität der Immunzellen vor und nach der Impfung. Im Labor testeten sie, ob die Abwehrzellen auf die jeweils ausgewählten Antigene reagierten – erkennbar an der Ausschüttung von immunstimulierenden Proteinen. Es zeigte sich, dass die Impfungen bei sämtlichen Patienten T-Lymphozyten aktiviert hatten, die gegen die jeweiligen Neoantigene vorgingen, und zwar sehr spezifisch: Auf nichtmutierte Proteine, wie sie in gesunden Zellen vorkommen, reagierten die Immunzellen kaum.

Weiterhin demonstrierten die Wissenschaftler, dass die Krebszellen die entsprechenden Neoantigene auf ihrer Oberfläche auch präsentieren, so dass sie von der Körperabwehr überhaupt entdeckt werden können. Brachten die Forscher aktivierte T-Lymphozyten aus dem Blut der geimpften Teilnehmer mit Krebszellen aus dem entnommenen Tumorgewebe zusammen, ließ sich in vielen Fällen beobachten, dass die Ersteren die Letzteren attackierten. Gesunde Körperzellen dagegen blieben von dem Immunangriff verschont. Das zeigt, dass die Impfung funktioniert und keine ernsten Nebenwirkungen auslöst.

Die Kombination von Krebsimpfstoff und Immun-Checkpoint-Inhibitor wirkt besonders effektiv

Die klinischen Befunde bestätigen das Resultat. Bei vier der sechs Patienten, die an Wus Studie teilnahmen, kehrte der Krebs bis zum Ende der Studie (über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren hinweg) nicht zurück. Bei den übrigen beiden breitete sich die Krankheit zunächst wieder aus, konnte aber mit einer zusätzlichen Immuntherapie, der Behandlung mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab, schließlich endgültig verdrängt werden. Immun-Checkpoints sind Rezeptoren auf T-Zellen, die zur Regulation der Immunantwort dienen, indem sie diese entweder verstärken oder schwächen. Krebszellen »missbrauchen« die Checkpoints oft, um das Abwehrsystem zu dämpfen – ein Mechanismus namens Immunevasion. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab wirken dem entgegen, indem sie an immunschwächende Rezeptoren binden, diese ausschalten und so die Dämpfung der Körperabwehr verhindern.

Von den 13 geimpften Patienten aus Şahins Studie blieben acht über den gesamten Studienzeitraum von bis zu zwei

Jahren krebsfrei. Die anderen fünf erlitten Rückfälle. Wie die Forscher herausfanden, waren die neu auftretenden Tumoren aber von aktiven T-Lymphozyten infiltriert, auch wenn diese den Krebs nicht beseitigt hatten. Das Immunsystem schien also zumindest teilweise gegen die Krankheit vorzugehen. Einer der fünf Patienten ließ sich ebenfalls erfolgreich mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor behandeln.

Kombinationstherapien mit Krebsimpfstoffen und Checkpoint-Inhibitoren sind laut Catherine Wu besonders vielversprechend. Die neoantigenbasierte Impfung sensibilisiere die Körperabwehr zunächst gegen den Krebs, der Inhibitor verstärke anschließend die Immunantwort, indem er die Immunevasion verhindere.

Wie es den Patienten ohne Impfung ergangen wäre, lässt sich allerdings nicht sagen. »Es ging vor allem um die neue Methodik. Für die Behandlung der Patienten sind die Ergebnisse zwar viel versprechend, aber es wäre nun eine größere Studie nötig, um mehr über den Nutzen der Impfung sagen zu können«, betont Jochen Utikal vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, der an einer der beiden Studien beteiligt war.

Tumoren können gegen eine Impfung resistent werden, indem sie aufhören, bestimmte Antigene zu produzieren. Vakzinierungen gegen eine breite Palette von Neoantigenen sollten das zwar verhindern. Doch Şahin und seine Kollegen haben entdeckt, dass Krebszellen der Impfung auch auf anderem Weg entkommen können: Die Tumoren eines Patienten verloren mit der Zeit ein Protein, das Neoantigene an die Zelloberfläche befördert. Das macht die Krebszellen gegenüber der Körperabwehr quasi unsichtbar.

Hautkrebs wird oft von einem bekannten Mutagen ausgelöst: UV-Licht. Er geht häufig mit besonders vielen Mutationen einher. Das prädestiniert ihn für Untersuchungen wie diese – denn je mehr Mutationen ein Tumor trägt, desto größer ist auch die Auswahl potenzieller Neoantigene, die er produziert, und desto zugänglicher ist er gegenüber Immuntherapien. Die Forscher sind trotzdem zuversichtlich, dass ihre Impfmethode auch gegen Krebsarten mit geringerer Mutationslast helfen könnte. »Wir testen den Ansatz zurzeit am Neuroblastom, einem Tumor mit niedrigerer Mutationsrate. Die ersten Ergebnisse zeigen, dass (eine erfolgreiche Behandlung)

zwar schwieriger, aber durchaus möglich ist», sagt Catherine Wu.

Impfmethoden wie die geschilderten sind relativ aufwändig, da sie erfordern, für jeden Krebspatienten einen individuellen Impfstoff herzustellen. Dennoch glauben die Forscher um Wu und Şahin, dass sich ihre Ansätze künftig in großem Maßstab praktizieren lassen. Inzwischen haben sich bereits mehrere Biotech-Firmen darauf spezialisiert, die Herstellung personalisierter Krebsimpfstoffe zu optimieren und für den klinischen Einsatz zu beschleunigen. ↪

(Spektrum der Wissenschaft, Januar 2018)

Carreno, B. M. et al.: A Dendritic Cell Vaccine Increases the Breadth and Diversity of Melanoma Neoantigen-Specific T Cells. In: *Science* 348, S. 803–808, 2015

Ott, P. A. et al.: An Immunogenic Personal Neoantigen Vaccine for Patients with Melanoma. In: *Nature* 547, S. 217–221, 2017

Şahin, U. et al.: Personalized RNA Mutanome Vaccines Mobilize Poly-Specific Therapeutic Immunity against Cancer. In: *Nature* 547, S. 222–226, 2017

Spektrum
der Wissenschaft
KOMPAKT

IMPFEN



Erfolgreiche Strategie in Gefahr

Kinderkrankheiten | Was Masern so gefährlich macht

Impfskepsis | Aluminium, Autismus und andere Vorurteile

Kinderlähmung | Rückschlag im Kampf gegen Polio

FÜR NUR
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN

DAMPS

Gefahrensignale aus sterbenden Zellen

von Emmanuelle Vaniet

Vor 20 Jahren postulierten ein deutscher Chirurg und eine amerikanische Immunologin, das Immunsystem reagiere auf Gefahrensignale, die von beschädigten Geweben ausgehen. Onkoinmunologen haben jetzt neue Belege dafür gefunden.



1987

startete am Klinikum Großhadern in München eine Studie, die klären sollte, ob die Gabe eines Antioxidans (einer Substanz, die oxidativem Stress entgegenwirkt) Nierentransplantationen erfolgreicher macht. Es ging darum, herauszufinden, ob das Antioxidans den so genannten Reperfusions-schaden mindert – jene Gewebeschädigung, die unvermeidbar entsteht, wenn das verpflanzte Organ im Empfänger wieder frisch durchblutet wird. Dabei steigt die Sauerstoffkonzentration in dem Organ plötzlich an, und es entstehen große Mengen an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die das Transplantat teils zerstören und sein Versagen herbeiführen können. Inspired durch die Beobachtung, das antioxidative Enzym Superoxid-Dismutase könnte die ROS abfangen, sponserte ein großer Pharmakonzern die Studie in Großhadern, einem der größten Transplantationszentren Europas. Doch nach knapp zwei Jahren und 180 Patienten, die zusammen mit der

neuen Niere entweder die Superoxid-Dismutase oder eine Placebosubstanz erhalten hatten, war klar: Das antioxidative Enzym verbesserte weder das Anwachsen des verpflanzten Organs noch seine Frühfunktion, also das Infunktions-treten nach dem Eingriff. Prompt stieg die Pharmafirma aus, und das Interesse an der Superoxid-Dismutase in diesem Zusammenhang erlosch genauso schnell, wie es aufgeflammt war.

Jahre später ließ der deutsche Chirurg Walter Land, der die Nierentransplantationen vorgenommen hatte, die Studiendaten in eine Langzeitanalyse einfließen. Dabei kristallisierte sich ein überraschendes Muster heraus. Zwar hatte die Superoxid-Dismutase die Frühfunktion der Nieren nicht verbessert, doch auf längere Sicht dazu geführt, dass nur etwa halb so viele Empfänger das verpflanzte Organ abstießen wie normal. Land vermutete daraufhin, das Abstoßen des Transplantats gehe nicht, wie gemeinhin angenommen, auf die Unverträglichkeit von Gewebemarken des Spenders und des Empfängers zurück, sondern resultiere in erster Linie aus oxidativen Schäden, die reaktive Sauerstoffspezies im Transplantat anrichten.

Glossar

DAMPS: Danger Associated Molecular Patterns; gefahrensignal-vermittelnde Moleküle, die aus beschädigten Geweben austreten

ICD: Immunogenic Cell Death; immunantwortauslösender Zelltod

LYMPHOZYTEN: Immunzellen, die im Körper zirkulieren und Fremdstoffen erkennen sowie beseitigen

Die Superoxid-Dismutase habe diese Zerstörungen teils verhindert, und das sei der Grund dafür gewesen, dass die Empfänger die verpflanzten Nieren besser toleriert hätten. Jene Schäden, argumentierte Land weiter, würden das Immunsystem des Empfängers alarmieren und eine Immunreaktion gegen das eingesetzte Organ auslösen. Das erkläre auch die Beobachtung, dass frische Nieren von gesunden Spendern, deren Gewebemarkale nicht zu denen des Empfängers passen, viel besser toleriert würden als länger konservierte Organe von Verstorbenen, die hinsichtlich der Gewebemarkale zwar passen, aber stärker beschädigt sind.

Wird nicht das Fremde attackiert, sondern das Gefährliche?

Lands Hypothese, die er erstmals 1994 publizierte, blieb zunächst weitgehend unbeachtet. Das änderte sich jedoch Mitte der 1990er Jahre, als Polly Matzinger, amerikanische Immunologin vom National Cancer Institute in Bethesda, ihrerseits das »Gefahrenmodell« (»Danger Model«) postulierte – ohne von Lands Arbeiten zu wissen. Es besagt, die Immunabwehr reagiere nicht grundsätzlich auf Fremdes – seit den 1960er

Jahren eine Grundannahme der Immunologie, sondern vielmehr auf Gefahr. Dies könnte zum Beispiel erklären, warum unser Organismus krank machende Bakterien intensiv bekämpft, die zahllosen Bakterienstämme des Mikrobioms dagegen problemlos duldet. Oder warum eine Mutter ihren Fötus, der zur Hälfte aus fremdem genetischen Material besteht, nicht abstoßt. »Diese Fremdkörper«, sagt Matzinger, »werden nicht angegriffen, weil sie keine Gefahr für den Körper darstellen.« Erleiden Zellen allerdings Schaden oder sterben ab, etwa während einer Virusinfektion, dann werden Zellbestandteile freigesetzt, die Immunreaktionen provozieren. Jene als »Gefahrensignale« wirkenden Moleküle locken spezielle Immunzellen an, die dendritischen Zellen, und veranlassen sie dazu, Material aus dem beschädigten Gewebe aufzunehmen. Die dendritischen Zellen präsentieren ihre Fracht sodann anderen Immunzellen, vor allem den T-Lymphozyten, was diese dazu bringt, entsprechende Strukturen zu attackieren.

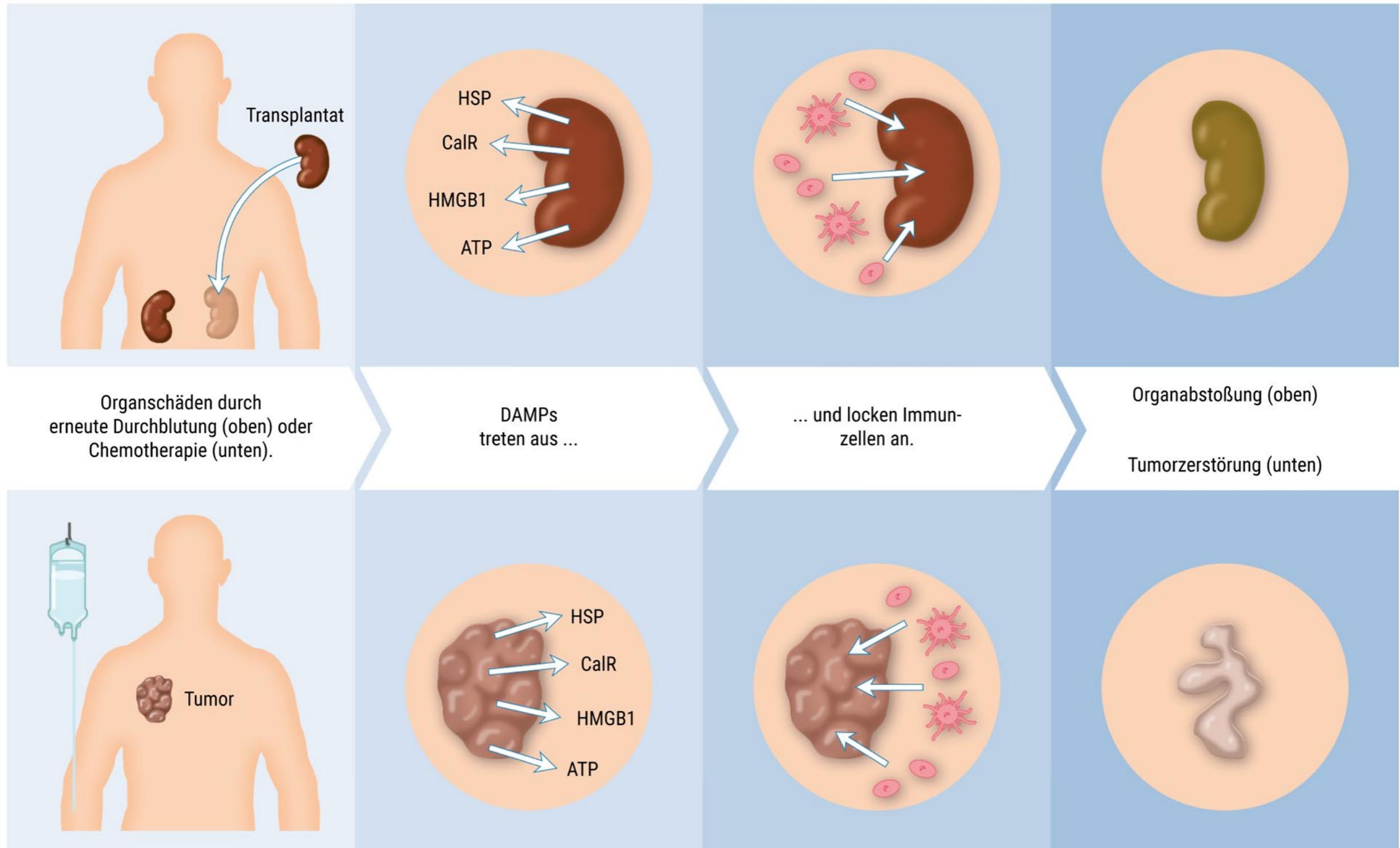
In Analogie zu PAMPs (»Pathogen Associated Molecular Patterns«, pathogenassoziierte molekulare Muster), die auf Mikroben vorkommen und ohne Weiteres von

der Immunabwehr erkannt werden, prägte Matzinger 2003 den Begriff DAMPs (»Danger Associated Molecular Patterns«, gefahrenassoziierte molekulare Muster). Damit meint sie jene gefahrensignalvermittelnden Moleküle, die aus beschädigten Geweben austreten. In dieses Konzept fügt sich Lands These aus der Transplantationsmedizin passend ein: Demnach setzen oxidative Schäden DAMPs aus den Zellen des verpflanzten Organs frei, die das Immunsystem dazu anstacheln, das Organ anzugreifen.

Land glaubte mittlerweile, bei den von Transplantaten abgesonderten DAMPs handle es sich um Hitzeschockproteine – Eiweißmoleküle, die Zellen unter Stress produzieren und auf ihrer Oberfläche präsentieren. Der Chirurg bevorzugte allerdings den allgemeineren Begriff Damage Associated Molecular Patterns (»schadensassoziierte molekulare Strukturen«), um zu verdeutlichen, dass die Moleküle auch bei bloßer Schädigung ohne weiter gehende Gefahr frei werden. Diese Benennung setzte sich durch, und Hitzeschockproteine wurden zu den ersten akzeptierten DAMPs. Es dauerte nicht lang, bis Forscher zwei weitere DAMP-Typen entdeckten, die

Gefahrensignale

Schadensassoziierte molekulare Strukturen (DAMPs) spielen bei Organverpflanzungen und in der Tumormedizin eine große Rolle.



infolge einer Nekrose (des krankhaften Absterbens einer Zelle) auftreten – ein Zellkernprotein Namens HMGB1 sowie das Stoffwechselprodukt Harnsäure, das erwiesenermaßen immunstimulierend wirkt. Dennoch blieben das Gefahrenmodell und die zugehörigen DAMPs lange Zeit weitgehend hypothetisch. Die Wende kam, als französische Krebsforscher das Konzept für sich neu entdeckten.

Abgetötete Tumorzellen impfen Mäuse gegen Krebserkrankungen

Bis vor Kurzem nahmen Onkologen an, gängige Krebsbehandlungen entfalteten ihre therapeutische Wirkung aus sich selbst heraus, ohne dass sich die Immunabwehr des Patienten daran beteilige. Dafür sprach unter anderem, dass Chemo- und Strahlentherapien das Blut bildende System samt Immunzellen stark beeinträchtigen. Doch Laurence Zitvogel, Bruno Kroemer und ihre Kollegen am Institut Gustave Roussy in Villejuif (bei Paris) machten, nach ersten Hinweisen in den Jahren 2007 bis 2009, eine erstaunliche Entdeckung. Sie stellten fest, dass Tumorzellen, die mit bestimmten Chemotherapeutika behandelt werden, das Immun-

system von Mäusen anstacheln können. Doxorubicin, der verwendete Arzneistoff, tötete nicht nur die Krebszellen ab, sondern rief auch zytotoxische T-Zellen (»T-Killerzellen«) auf den Plan und steigerte so den therapeutischen Effekt der Chemotherapie. Noch erstaunlicher: Behandelten die Forscher gesunde Mäuse mit Tumorzellen, die mit Doxorubicin abgetötet worden waren, stießen die Tiere daraufhin eingeschleuste lebende Krebszellen ab. Wie bei einer Impfung hatte die Konfrontation mit den abgetöteten Zellen das Immunsystem so geprägt, dass es später eindringende Tumorzellen erkannte und vernichtete.

Zwar sind nicht alle Chemotherapeutika dazu in der Lage, jenen besonderen Zelltod herbeizuführen, den Zitvogel und Kroemer Immunogenic Cell Death (ICD, deutsch: immunantwortauslösender Zelltod) tauften. Doch immerhin ist dies außer für Doxorubicin auch für Epirubicin, Cyclophosphamid und Oxaliplatin belegt. Darüber hinaus stellte man fest, dass die Strahlentherapie, die fotodynamische Therapie (die Licht zusammen mit einer lichtaktivierbaren Substanz einsetzt, um den Tumor zu schädigen) sowie einige onkoly-

tische (tumorzelltötende) Viren einen ICD induzieren können.

In den zurückliegenden Jahren haben die Forscher drei zelluläre Vorgänge identifiziert, die eine Therapie auslösen muss, damit ein ICD eintritt. Im ersten Schritt muss infolge eines Schadens am endoplasmatischen Retikulum (ER, die Proteinfabrik der Zelle) das dort sitzende Protein Calreticulin auf die äußere Seite der Zellmembran wechseln. Dort signalisiert es in der Nähe befindlichen dendritischen Zellen »Friss mich«, was diese dazu anregt, die betroffene Zelle in sich aufzunehmen. Während die Zelle sich zersetzt, gelangt im zweiten Schritt der Energieträger ATP nach außen, was mehr Immunzellen auf den Plan ruft, denn Makrophagen und dendritische Zellen interpretieren ATP als »Finde mich«-Signal. Im dritten Schritt schließlich, wenn sich die Membranen der betroffenen Zelle auflösen, werden Proteine des Zellkerns frei, die an Rezeptoren der dendritischen Zellen andocken – was wiederum Signalkaskaden zur Steigerung der Immunreaktion in Gang setzt. Das Wichtigste dieser Zellkernproteine ist HMGB1, eines der ersten identifizierten DAMPs. Im Licht dieser Erkenntnisse erwiesen sich Calreti-

culin und ATP als jene DAMPs, deren Existenz Matzinger und Land bereits Jahre zuvor angenommen hatten.

Die Art des Zelltods ist von entscheidender Bedeutung

Mittlerweile kennt man um die 50 DAMPs, die meisten davon aus der Krebsforschung, wo der immunantwortauslösende Zelltod eine immer wichtigere Rolle spielt. Im Einklang mit dem Gefahrenmodell zeichnet sich ab: Damit das Immunsystem einen Tumor attackiert, muss dieser so geschädigt werden, dass er DAMPs freisetzt.

Insgesamt häufen sich die Hinweise darauf, dass das Auslösen eines ICD bei Krebspatienten mit einem günstigen Therapieverlauf einhergeht. Laut Studien der zurückliegenden Jahre wirken Chemotherapien bei Brust- und Darmkrebspatienten umso effektiver, je mehr zytotoxische T-Zellen in die Tumoren eindringen. Darüber hinaus hängt der Erfolg solcher Therapien bei zahlreichen Tumorarten mit der Anwesenheit bestimmter DAMPs zusammen, etwa Calreticulin oder HMGB1.

Einige Arzneistoffe, beispielsweise Herzglykoside wie Digitalis, haben sich als besonders effiziente Auslöser eines ICD ent-

puppt. Sie fördern die Freisetzung der drei DAMPs Calreticulin, ATP und HMGB1 – und verlängern, wenn sie zusammen mit bestimmten Chemotherapeutika verabreicht werden, die Überlebenszeit von Brust- und Darmkrebspatienten. Zudem macht das Auslösen eines ICD es möglich, Krebsimpfungen zu verbessern. Forscher um Patrizia Agostinis von der Universität Leuven (Belgien) haben 2016 erste Ergebnisse veröffentlicht von Versuchen an Mäusen, welche an einem Gliom, einem bestimmten Typ von Hirntumoren, erkrankt waren. Die Forscher beluden dendritische Zellen der Tiere mit Material aus Tumorzellen, die per ICD abgetötet worden waren, und spritzten die solcherart veränderten dendritischen Zellen den Tieren wieder zurück. Die auf diese Weise geimpften Mäuse überlebten dreimal so lang wie Nager, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten; zudem waren ihre Hirntumoren mit Lymphozyten durchdrungen, deren Vorhandensein erwiesenermaßen mit einer besonders günstigen Prognose einhergeht.

Doch den größten Nutzen erhoffen sich die Forscher aus der Kombination mit so genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren. Diese Substanzen lösen bestimmte

Bremsen, mit denen Tumoren die Immunreaktion unterdrücken, und entfesseln so die Körperabwehr. Bislang schlagen sie nur bei rund 20 Prozent der Krebspatienten an – vor allem deshalb, weil sie nur wirken, wenn Lymphozyten in den Tumor eingedrungen sind, was bei vielen Patienten nicht der Fall ist. Mit dem ICD kann man hier offenbar Abhilfe schaffen, wie Mikael Pittet von der Harvard Medical School und sein Team in Tierversuchen gezeigt haben. Die Forscher experimentierten mit Mäusen, die an einer bestimmten Form von Lungenkrebs litten, welcher sich nicht mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandeln ließ. Verabreichten sie den Tieren eine Mischung aus den ICD-Auslösern Oxaliplatin und Cyclophosphamid, sprachen die Tumoren anschließend auf die Therapie an.

Das Konzept der ICD stammt aus der Krebsforschung, doch der Prozess spielt offensichtlich auch bei vielen anderen krankhaften Zuständen eine Rolle. So fanden Forscher heraus, dass HMGB1, Hitzeschockproteine und mitochondriale DNA bei schweren Traumen oder bei Blutvergiftungen den Körper überfluten und starke Immunreaktionen provozieren. Oft ist ihre Konzentration im Blut umgekehrt korre-

liert mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Es kann also nicht nur von medizinischem Interesse sein, den ICD herbeizuführen, wie bei einer Krebsbehandlung, sondern ebenso, ihn zu unterdrücken.

Bezüglich der Transplantationsmedizin, wo das Gefahrenmodell seine Wurzeln hat, sind sich Matzinger und Land einig: Den lebenslangen und teils mit schweren Nebenwirkungen verbundenen Einsatz von Immunsuppressiva, die eine Abstoßung des fremden Organs verhindern, dabei aber die gesamte Körperabwehr unterdrücken, könnte man eines Tages durch gezielte Hemmung von DAMPs ersetzen. ↪

(Spektrum der Wissenschaft, Februar 2017)

Garg, A. D. et al.: Molecular and Translational Classifications of DAMPs in Immunogenic Cell Death. In: *Frontiers in Immunology* 6, 588, 2015

Garg, A. D. et al.: Dendritic Cell Vaccines Based on Immunogenic Cell Death Elicit Danger Signals and T Cell-Driven Rejection of High-Grade Glioma. In: *Science Translational Medicine* 8, 328ra27, 2016

DIE ZELLE

Baustein des Lebens

Mitochondrien | Komplexität dank Energieschub

Lysosom | Entsorgungszentrum und Schaltstelle

Zellkern | Wanderung der Chromosomen

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR
€ 4,99

MAKROPHAGEN

Krebsversteck vor Fresszellen aufgedeckt

von Jan Osterkamp

Krebsforscher fanden zuletzt immer mehr Wege, die Waffen des Immunsystems auf die Tumoren im Körper des Patienten zu richten. Sorgen machen dabei die möglichen Nebenwirkungen: Eine allzu angriffslustige Körperabwehr kann mehr zerstören als nur Krebsgewebe.

Krebs ist besonders schwer zu heilen, weil viele Tumoren die körpereigenen Abwehrmechanismen außer Kraft setzen. Seit Langem denken Krebsmediziner daher über Wege nach, ein vom Krebs ausgetrickstes Immunsystem wieder scharf zu schalten, um so eine Waffe gegen die Krankheit zu schmieden. Auf diesem Weg machen sie zuletzt deutliche Fortschritte – vor allem, weil die Wissenschaftler viel darüber gelernt haben, wie der Krebs eigentlich die verschiedenen Arme des Sicherheitsdienstes in Körper und Zelle umgeht. Ein aktuelles Beispiel beschreiben Mediziner um Roy L. Maute von der Stanford University in »Nature Immunology«: Sie zeigen, wie es Krebszellen gelingt, den Attacken von im Körper patrouillierenden Fresszellen zu entgehen –

und wie man ihnen dies vielleicht einmal unmöglich machen könnte.

Eine Sektion der Fresszellen im Körper sind die Makrophagen: Sie fressen Bakterien und Viren und alte oder defekte körpereigenen Zellen. Tatsächlich könnten sie auch Krebszellen eliminieren, oft aber schützen sich die Krebszellen durch ein auf ihrer Oberfläche hängendes Antimakrophagensignal, das Oberflächenprotein CD47. CD47 bindet auf den Makrophagen an den passenden CD47-Rezeptor SIRPalpha und signalisiert diesen, dass sie die Zelle in Ruhe lassen müssen. Zwar kann das Signal ausgeschaltet werden, dies hat aber seine Tücken – die Makrophagenpatrouille könnte alle, auch gesunde Zellen attackieren. Mautes Team fand nun aber einen zweiten, zusätzlichen Mechanismus, der bei der Freund-Feind-Erkennung der Mak-

rophagen eine bislang unterschätzte Rolle spielt. Nur wenn beide Signale zugleich blockiert werden, attackieren die Makrophagen Tumorgewebe effektiv, zeigen die Forscher in Experimenten an Mäusen.

Das zweite Erkennungssignal der Krebszellen ist dabei für Immunologen eigentlich ein alter Bekannter: Es handelt sich um eine Sektion des zelleigenen MHC-I-Komplex, einem für jedes Individuum charakteristischen Proteinkonglomerat auf der Zelloberfläche aller Zellen. Man wusste seit Längerem, dass spezifisch agierende Immunzellen wie etwa die »natürlichen Killerzellen« nach dem MHC-Komplex schauen, um fremde Eindringlinge von eigenen Zellen zu unterscheiden. An Makrophagenfresszellen hatte man Rezeptoren für MHC-Signale bisher nicht entdeckt. Mautes Team fand nun aber, dass auf Makro-

phagen im Körper von krebskranken Mäusen das Oberflächenprotein LILRB1 häufiger vorkommt, welches an einen Teil des MHC-I-Komplexes der Tumoren bindet und dann den Fressvorgang stoppt. Als die Forscher den Rezeptor – und das schon bekannte Signal CD47 – blockierten, gingen deutlich mehr Fresszellen gegen Tumore der Mäuse vor.

Die Regulation des Immunsystems stellt sich damit erneut komplizierter dar als bisher gehofft: Sogar die vermeintlich eher unspezifische erste Verteidigungslinie der Körperfabwehr, zu denen die Makrophagen zählen, reagiert auf recht komplexe Signale. Dies muss bei den Manipulationsversuchen bedacht werden; die Tumormedizin am Immunsystem plant, um es gegen entartetes Gewebe aufzurüsten. Umstritten ist zudem, welche Rolle Makrophagen im Krebsgeschehen überhaupt spielen. Andere Forscher vermuten etwa, dass die Tumoren von aktiven Fresszellen sogar profitieren. Stets lauert bei manipulativen Eingriffen in die Körperfabwehr auch die Gefahr, dass ein allzu effektiv hochgezüchtetes Immunsystem, bei dem verschiedene vom Tumor manipulierte Sicherheitssysteme ausgeschaltet wurden, dann auch unerwünschte Neben-

wirkungen haben und sich zum Beispiel gegen gesundes Gewebe richten. Bislang haben Tumorforscher dieses Problem nicht vollständig im Griff: So zeigen sich etwa bei Hoffnung weckenden Ansätzen wie den patientenspezifischen aggressiven CAR-T-Zellen in den ersten Versuchen an Kranken noch zu oft Nebenwirkungen, die man nicht vorausgesehen hatte.



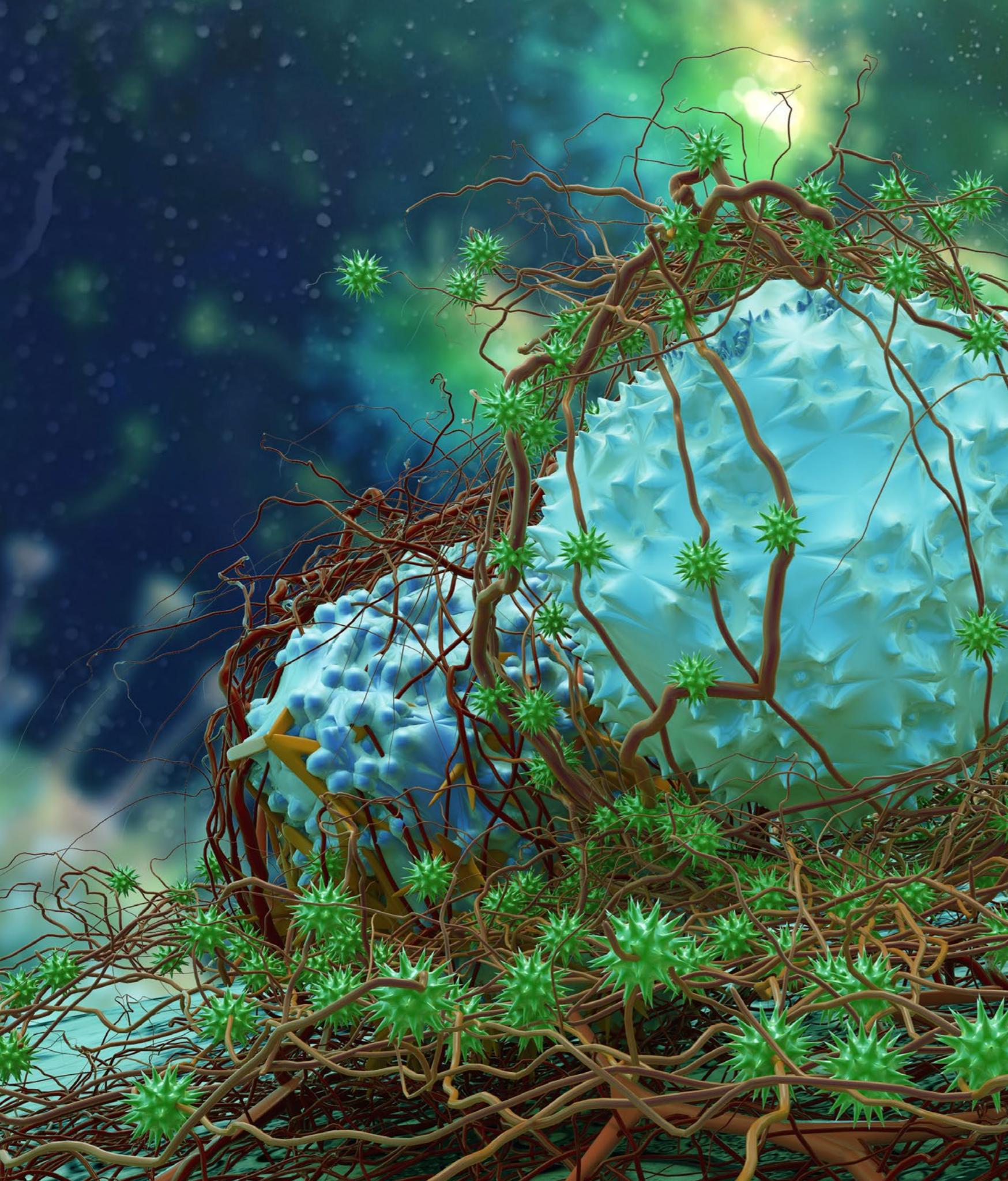
(Spektrum.de, 28.11.2017)

SPEKTRUM KOMPAKT APP



Lesen Sie Spektrum KOMPAKT optimiert für Smartphone und Tablet in unserer neuen App! Die ausgewählten Ausgaben erwerben Sie direkt im App Store oder Play Store.





VIROTHERAPIE

MIT VIREN GEGEN KREBS

von Juliette Irmer

Viren haben einen schlechten Ruf. Ihre Fähigkeiten lassen sich aber medizinisch nutzen – mit zunehmendem Erfolg beim Kampf gegen Krebs.

Stacy Erholtz verdankt ihr Leben einer massiven Infektion mit Masernimpfviren. 2004 erhält sie die Diagnose Knochenmarkkrebs. Neun Jahre kämpft sie mit Therapien und Rückschlägen, bis sie im Juni 2013 den Masernimpfstoff in Höchst-

dosis erhält: 10 Millionen Impfeinheiten. Sie reagiert mit heftigen Kopfschmerzen und Fieber, doch kurze Zeit später hat ihr Körper den Kampf gegen den Krebs erfolgreich aufgenommen: Mitte April 2018 eröffnet sie die internationale onkolytische Viruskonferenz in Oxford mit einem Vortrag über ihre Heilung. »Stacy Erholtz ist ein eindrucksvolles Beispiel für das Potenzial der onkolytischen Virotherapie«, sagt Ulrich Lauer, Leiter der Forschergruppe »Virotherapie« der Universitätsklinik Tübingen. Bei dieser Form der Krebstherapie nutzen Ärzte die besonderen Eigenschaften von Viren aus, um Tumorzellen unterschiedlichster Krebsarten zu zerstören.

Denn Viren sind wahre Spezialisten, wenn es darum geht, in Körperzellen zu gelangen. Haben sie dieses Ziel erreicht, schleusen sie ihre viralen Gene in die Wirtszelle und programmieren sie um. Ab sofort produziert die infizierte Zelle massenweise neue Viren – bis sie schließlich platzt. Ein Mechanismus, den Viren in Jahrtausenden perfektioniert haben und den Forscher nun gezielt gegen Krebszellen lenken. Viren lassen sich aber nicht nur als Antitumorwaffe nutzen, sondern auch als Transportmittel: Im Rahmen von Gentherapien schleusen

sie Genscheren oder Reparaturgene in Zellen, die einen Genfehler aufweisen.

In Europa sind bislang vier Arzneimittel zugelassen, die medizinisch wirksame Viren enthalten. Aber »das ist erst der Anfang«, ist Lauer überzeugt, »momentan laufen allein 30 klinische Studien zu onkolytischen Viren, und viele auch zu Gentherapien. Das ist keine Nische mehr, das wird in der Breite entwickelt.«

Vorteile und Risiken

Die Virotherapie macht sich eine Schwachstelle der Tumorzellen zu Nutze: Krebszellen sind wehrlos gegen Viren. Gesunde Zellen hingegen lösen Alarm aus, wenn sie von Viren attackiert werden. Sie schütten Interferone aus, Botenstoffe, die das Immunsystem aufrütteln und letztlich dafür sorgen, dass die Viren in Schach gehalten werden. Doch Krebszellen verfolgen eine entgegengesetzte Strategie. Sie lernen, sich für das Immunsystem unsichtbar zu machen, indem sie die gegen sie gerichtete Immunantwort unterdrücken. Denn Immunzellen sind normalerweise in der Lage, entartete Zellen zu erkennen und zu eliminieren. »Das Interferonsystem fehlt Krebszellen, andernfalls würden sie auf sich auf-

merksam machen und direkt auf dem Zellfriedhof landen«, erklärt Lauer. So haben Viren – zumindest in der Theorie – leichtes Spiel mit Tumorzellen.

Die Idee, Viren im Kampf gegen Krebs zu nutzen, ist nicht neu. Bereits vor mehr als 100 Jahren beobachteten Ärzte, dass Krebsgeschwüre nach einer Virusinfektion manchmal wie von Geisterhand verschwanden. Erste Studien an Krebspatienten Mitte des 20. Jahrhunderts scheiterten allerdings. Die verwendeten Viren waren sehr aggressiv und lösten teils starke Nebenwirkungen aus. Erst vor rund 25 Jahren eröffnete die Gentechnik neue Möglichkeiten. Forscher schalten heute virale Gene aus, fügen andere ein und verändern so ganz gezielt die Eigenschaften der Viren. »Auf diese Weise steigern wir die Selektivität gegenüber Zielzellen oder verstärken die onkolytische Effizienz«, erklärt Lauer. Geforscht wird an einer ganzen Palette verschiedener Viren wie Adeno-, Retro-, oder Herpesviren sowie Masern- und Pockenimpfviren. Manche sind von Natur aus harmlos, andere werden weitgehend ungefährlich gemacht.

Allerdings stoßen Forscher auch mit modernsten Techniken an Grenzen: »Die Zellen solider Tumoren sind nicht immer

einfach zu erreichen«, sagt Florian Kreppel, Leiter des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin der Universität Witten/Herdecke. Die Mikroumgebung verschiedener Tumoren unterscheidet sich. Das Pankreas etwa ist von festem Bindegewebe umgeben, was es den Viren schwer macht, in die Tiefen des Tumors vorzudringen. »Wir müssen für jede Krebsart in einem ersten Schritt entscheiden, welche Zielzellen für eine Therapie geeignet sind«, sagt Kreppel. Statt direkt die Tumorzellen anzugreifen, kann es etwa wirkungsvoller sein, die Bindegewebszellen anzupieLEN, um damit das biologische Gerüst des Tumors zu zerstören.

Eine zweite, wesentliche Komponente der onkolytischen Virotherapie ist die Aktivierung des Immunsystems. Wenn eine vireninfizierte Krebszelle platzt, werden eine Mischung aus Viren- und Tumorzellpartikeln sowie Entzündungsfaktoren frei. »Das bringt selbst das schlappste Immunsystem in Fahrt«, sagt Lauer. Im Idealfall erkennen T-Zellen, die Hauptakteure der Immunabwehr, von nun an nicht nur die infizierten Tumorzellen, sondern auch die noch nicht virusbefallenen Krebszellen und zerstören sie.

»Der größte Vorteil der Virotherapie ist diese immunstimulierende Wirkung«, sagt Kreppel, »denn unser Immunsystem hat ein Gedächtnis. Das heißt: Die Wirkung hält langfristig an, auch wenn die Viren wieder weg sind.«

Doch die Sache mit dem Immunsystem ist kompliziert. Einerseits ist es der größte Verbündete im Kampf gegen Krebs, anderseits erschwert es den Einsatz der Viren massiv. Injiziert man Viren in die Blutbahn, bleiben selbst harmlos gemachte Viren nicht unbemerkt. Denn auch unser Körper hatte Jahrmillionen Zeit zu lernen, wie man Viren abwehrt. »Ein großer Teil der Viren wird in Sekunden, längstens in Minuten eliminiert«, erklärt Kreppel das Hauptproblem des medizinischen Vireneinsatzes.

Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um Viren als Transportmittel für Gentherapien handelt oder um onkolytische Viren zur Krebsbehandlung. »Die Neutralisation ist ein Oberflächenphänomen: Unser Immunsystem erkennt bestimmte Signalmoleküle auf der Virushülle und reagiert umgehend«, so Kreppel. Aus diesem Grund ist bislang vor allem der Einsatz von Viren in lokal begrenzten Bereichen erfolgreich. Das in Amerika zugelassene Gentherapeu-

tikum Luxturna spritzen Ärzte direkt ins Auge, wo gesunde Genkopien per Virus in die gendefekten Netzhautzellen gelangen. Auch das in Europa zugelassene Virotherapeutikum Imlrylic, kurz T-Vec genannt, spritzt man direkt in die Hautläsionen von Patienten, die an fortgeschrittenem Melanom leiden. Es basiert auf einem mehrfach veränderten Herpesvirus.

Doch um Krebs dauerhaft zu besiegen, müssen zwingend auch möglicherweise vorhandene Metastasen vernichtet werden. Das setzt den Einsatz der Viren über die Blutbahn voraus. Das Gleiche gilt für Gentherapien, die Krankheiten des Muskel- oder Nervensystems heilen sollen. Aus diesem Grund wird intensiv daran geforscht, das Immunsystem auszutricksen, damit die Viren ihr Ziel ungehindert erreichen können.

Kreppel etwa forscht an einer Tarnkappe, welche die Oberfläche der Viren kaschieren soll. »Wir verändern die Oberflächenstruktur der Viren, so dass das Immunsystem nicht mehr getriggert wird.« Das gelingt durch genetische und chemische Veränderungen, damit die Virushülle neue Abschirmmoleküle bildet. Die Neutralisation der Viren wurde im Maus-

modell auf diese Weise bereits drastisch reduziert.

Ein anderer Weg ist der über Medikamente. »Wenn wir die Immunabwehr für zehn Tage lahmlegen, gewinnen wir ein Zeitfenster, in dem Viren ihr Ziel sicher erreichen«, sagt Lauer, räumt aber ein: »Vielleicht ist eine Monotherapie mit onkolytischen Viren nicht ausreichend, um die raffinierten Abwehrstrategien der unterschiedlichsten Tumorarten sowie des Immunsystems zu durchbrechen.« Erfolg versprechend scheint hingegen die Kombination verschiedener Therapien. In ersten klinischen Versuchen verstärkten onkolytische Viren etwa eine Therapie mit so genannten Checkpoint-Inhibitoren deutlich. Diese Medikamente helfen dem Immunsystem, zu seiner Schlagkraft gegen Krebszellen zurückzufinden, indem die krebszellvermittelte Blockade aufgehoben wird. Die neuen Therapien gegen Krebs und andere Leiden wecken Hoffnung. Die »sind berechtigt«, findet Kreppel, »aber wir stehen erst am Anfang.« ↵

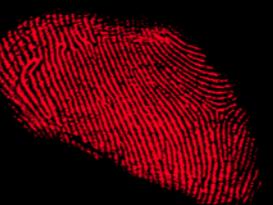
FORENSIK

Spuren in Knochen und Blut

DNA | Gene als Augenzeugen

Body Farms | Verwesen für die Wissenschaft

Mikroben | Evolutionäre Beweisaufnahme



HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR
€ 4,99

Zika als Therapie gegen Krebs?

von Lars Fischer

Das Zika-Virus befällt insbesondere Nervenzellen und führt bei Föten oft zur Mikrozephalie – doch der gefährliche Erreger könnte auch Krebszellen effizient zerstören.

Das Zika-Virus ist dafür berüchtigt, schwere Schäden im Gehirn ungeborener Kinder anzurichten – doch das könnte es gleichzeitig zu einer Waffe gegen aggressiven Krebs machen. Wie eine Arbeitsgruppe um Zhe Zhu an der University of California in San Diego beobachtete, greift das Virus beim normalerweise unheilbaren Glioblastom gerade jene Zellen an, die klassischen Behandlungen oft widerstehen.

Zhu infizierte das Tumorgewebe aus frisch operierten Glioblastompatienten mit zwei verschiedenen Zika-Stämmen. Die Erreger breiteten sich durch den Tumor aus und töteten selektiv die Stammzellen, aus denen sich die Krebszellen im-

mer wieder neu bilden. Zudem überlebten Mäuse mit solchen Gehirntumoren länger als Vergleichstiere, nachdem die Wissenschaftler ihnen das Virus ins Gehirn gespritzt hatten. Damit könnte eine Zika-Infektion möglicherweise die klassische Strahlentherapie ergänzen und so die Chancen auf eine Heilung erhöhen.

Zika schädigt das Gehirn von Föten, da das Virus gezielt jene Vorläuferzellen infiziert und tötet, aus denen sich neue Nervenzellen entwickeln. In der Folge bleibt das Gehirn der betroffenen Kinder klein und unterentwickelt. Die Vorläuferzellen tragen ähnliche Markerproteine wie die Krebsstammzellen des Glioblastoms, weshalb Forscher bereits das mit Zika verwandte und ebenfalls Nervenzellen befa-

lende West-Nil-Virus (WNV) auf seine Therapietauglichkeit bei Krebs testeten. WNV infiziert allerdings auch andere Neurone, während sich das Zika-Virus in den Versuchen der Wissenschaftler zu mehr als 90 Prozent nur auf die Tumorstammzellen stürzte.

Einen gefährlichen Erreger mit potenziell schweren Langzeitfolgen in das Gehirn von Patienten zu spritzen, wäre zwar keine besonders erstrebenswerte Therapievariante, aber wohl meistens besser als die Alternative: Mit der klassischen Behandlung sind etwa 70 Prozent der Glioblastompatienten binnen zwei Jahren tot. ↗



THERAPIE MIT BAKTERIEN

Mit Salmonellen gegen Tumore

von Larissa Tetsch

Maßgeschneiderte Darmbakterien, die sich in Krebsgewebe ansammeln, locken Immunzellen herbei und stacheln sie mit einem speziellen Protein zum Angriff an.



Zu den Aufgaben des Immunsystems zählt neben der Bekämpfung von Krankheitserregern auch das Beseitigen entarteter Zellen. Letzteres gelingt den Abwehrkräften allerdings oft nur unzureichend, weil sich die körpereigenen kranken Zellen äußerlich relativ wenig von gesunden unterscheiden. Zudem präsentieren Krebszellen in der Regel auf ihrer Oberfläche spezielle Stoppsignale gegen Immunangriffe. Das Potenzial des Abwehrsystems versuchen Mediziner trotzdem zu nutzen. Eine Immuntherapie hätte verglichen mit einer klassischen Chemotherapie weniger Nebenwirkungen, weil gesundes Gewebe dabei weitgehend verschont bliebe. Bei vielen Studien dazu werden zuvor »blinde« Abwehrzellen so verändert, dass sie Entartetes nun erkennen und gezielt ausschalten.

Eine andere Strategie, um die Immunkräfte gegen Krebsgeschwülste zu mobilisieren, verfolgt ein Wissenschaftlerteam um die südkoreanischen Forscher Jin Hai

Zheng und Jung-Joon Min. Die Gruppe setzt auf maßgeschneiderte Darmbakterien. Diese sollen sich im Tumor ansammeln und dort ein bestimmtes Protein abgeben – welches das Immunsystem als körperfremd erkennt. Daraufhin wird die Abwehr aktiv und attackiert den umliegenden Zellverband: Die Wucherung schrumpft.

Das hierfür ausgewählte Bakterium *Salmonella typhimurium* (ein Serotyp von *S. enterica*) ist ein Hauptverursacher von Brechdurchfällen, umgangssprachlich Magen-Darm-Grippe. Da Salmonellen am besten in einer sauerstoffarmen Umgebung gedeihen, können sie sich auch in Krebsgeschwüsten gut vermehren, deren Inneres normalerweise schlecht mit Sauerstoff versorgt wird. Aus diesem Grund reichern sie sich in Krebstumoren an, wenn man sie etwa Versuchstieren injiziert. Die gesunden Organe bleiben dagegen praktisch frei von ihnen.

Dass Salmonellen das Tumorwachstum zu einem gewissen Grad unterdrücken können, wissen Mediziner schon länger. Ebenso ist bekannt, dass sich diese Mikroben als Vehikel eignen, um mit ihrer Hilfe in Krebsgewebe chemotherapeutische

Wirkstoffe einzuschleusen oder dort Botenstoffe verfügbar zu machen, die das Immunsystem aktivieren. Die koreanischen Wissenschaftler entwickelten jetzt einen anderen Trick. Sie statteten die Darmmikroben mit der genetischen Information für ein Protein namens Flagellin aus, das den Hauptbestandteil des propellerartigen Bewegungsapparats eines anderen Bakteriums, *Vibrio vulnificus*, darstellt.

Weil Flagellin starke Immunreaktionen auslöst, verursacht dieser Erreger Entzündungen des Unterhautgewebes und Blutvergiftungen. Wenn nun die manipulierten Salmonellen in einem Tumor Flagellin ausschütten, wird dadurch das angeborene Immunsystem aktiviert, zu dem die als Fresszellen bezeichneten Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zählen. Wichtig für diese Studie: Beide Zelltypen sind nicht nur für das rasche Erkennen und Zerstören von eingedrungenen Mikroorganismen zuständig, sondern auch dafür, krankhaft veränderte Zellen aufzuspüren und zu vernichten. Außerdem produzieren sie entzündungsfördernde Botenstoffe, welche die körpereigene Abwehr zusätzlich mobilisieren.

Beim größeren Teil der Versuchstiere verschwand der Krebs vollständig

Um herauszufinden, wie wirkungsvoll ihr Trick ist, verpflanzten die Forscher zunächst Darmkrebszellen in die Flanken von Mäusen, worauf an den Stellen erwartungsgemäß Wucherungen entstanden. Dann verabreichte man den Nagern die hochgerüsteten, aber noch »unscharf« gehaltenen Salmonellen ins Blut, die sich wie gewünscht schon nach wenigen Tagen in den Tumoren konzentrierten. Erst jetzt setzten die Wissenschaftler durch Zugabe eines Zuckers die Produktion von Flagellin in Gang. Tatsächlich verschwanden daraufhin bei mehr als der Hälfte der Tiere die Krebsgeschwülste vollständig. Noch mehr als vier Monate später, als die Beobachtung endete, waren sie allem Anschein nach krebsfrei.

Flagellin allein, direkt ins Tumorgewebe gespritzt, hatte dagegen keinerlei günstige Wirkung. Offensichtlich trugen demnach auch die Salmonellen selbst zur Heilung bei. Verabreichte man den Mäusen mit Krebs nämlich reines Flagellin und dazu Salmonellen ohne die spezielle genetische Waffe, dann bildeten sich deren Geschwülste ebenfalls zurück. Allerdings war

dieses Verfahren nicht nachhaltig: Nach Ende der Behandlung setzte das Krebswachstum bald wieder ein.

In anderen Versuchen, bei denen die Forscher menschliche Darmkrebszellen in die Darmwand von Mäusen gepflanzt hatten, unterdrückten injizierte Salmonellen mit aktivem Flagellin-Gen sogar weitgehend die Bildung von Metastasen. Ein ähnliches Ergebnis erzielten die Wissenschaftler in einer Tierstudie zu schwarzem Hautkrebs. Sie hatten bei diesen Untersuchungen Labormäuse verwendet, denen wichtige Bestandteile des adaptiven Immunsystems fehlten, die T-Lymphozyten. Diese zerstören entweder kranke oder entartete Zellen direkt oder schlagen mit Botenstoffen Alarm. Da die T-Zellen fehlten, mussten die festgestellten günstigen Effekte mit einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems in der Tumorumgebung zusammenhängen.

Wie sich herausstellte, beruhte die Antikrebswirkung auf einem zweistufigen Vorgang. Zuerst bewirkte allein die Anwesenheit der maßgeschneiderten Salmonellen im Tumor, dass Makrophagen und neutrophile Granulozyten einwanderten und aktiviert wurden. Denn diese Immunzellen

Sie reichern sich in Krebsgeschwüsten an und verschonen gesunde Organe

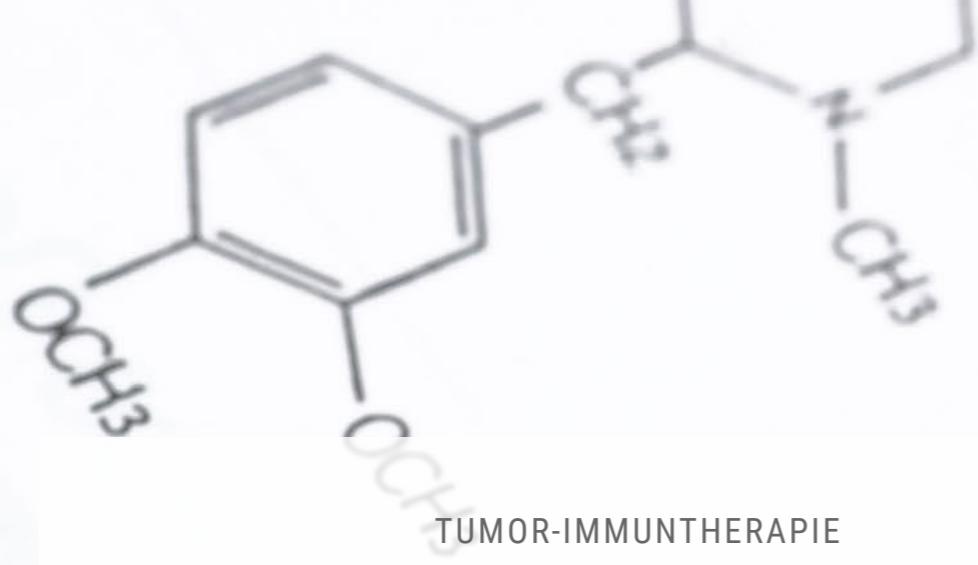
Trotz Immunität lösen veränderte Bakterien eine starke Abwehrreaktion aus

tragen außen spezielle Erkennungsmoleküle für Bestandteile von Bakterien. Einmal angelockt, stimulierte sie das von den Salmonellen freigesetzte Flagellin zusätzlich – das für sie ja ebenfalls ein Fremdkörper war. Auch dieses Protein bindet sich an ein Rezeptormolekül auf ihrer Oberfläche, was wiederum bewirkte, dass die Immunzellen entzündungsfördernde Botenstoffe ausschütteten sowie toxische Substanzen produzierten, welche die Krebszellen vernichteten.

Vor der Umsetzung dieses Verfahrens für menschliche Patienten sind jedoch Einschränkungen zu berücksichtigen. Weltweit hatte etwa jede fünfte Person schon Kontakt mit Salmonellen und erwarb dadurch eine Immunität, die den Behandlungserfolg herabsetzen kann. Doch auch dafür suchen Forscher schon nach Gegenmaßnahmen. Mitarbeiter des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig um Sebastian Felgner und Siegfried Weiß veränderten gezielt die Zellhülle von *Salmonella typhimurium* in einer Weise, dass die Bakterien bei Versuchstieren trotz vorhandener Immunität eine starke Abwehrreaktion auslösten und die Immunzellen wirksam den Krebs bekämpften.

Ebenso sind Sicherheitskriterien bei einer Anwendung am Menschen entscheidend. Vor allem dürfen provozierte Immunattacken gesunde Organe und Gewebe nicht massiv schädigen. Die koreanischen Forscher schalteten deswegen bei den Mäusen das Gen für Flagellin erst nach drei Tagen an, als sich die Salmonellen bereits in den Tumoren angereichert hatten. Da waren Leber und Milz bereits fast frei von den Bakterien, und deutliche Organschädigungen oder andere gefährliche Nebenwirkungen traten später nicht auf. Ob sich eine Therapie beim Menschen in ähnlicher Weise gezielt steuern ließe, bleibt zu klären. Im Erfolgsfall könnte hoffentlich bald ein mächtiges Werkzeug gegen bestimmte Krebsarten zur Verfügung stehen. ↵

- (Spektrum der Wissenschaft, Februar 2018)
Felgner, S. et al.: Engineered *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Overcomes Limitations of Anti-Bacterial Immunity in Bacteria-Mediated Tumor Therapy. In: *Oncolmuno*logy, e1382791, 2017
Zheng, J. H. et al.: Two-Step Enhanced Cancer Immunotherapy with Engineered *Salmonella typhimurium* Secreting Heterologous Flagellin. In: *Science Translational Medicine* 9, eaak9537, 2017



TUMOR-IMMUNTHERAPIE

Patient im **Selbstversuch**

von Katherine Harmon

Der kanadische Immunologe Ralph Marvin Steinman unternahm bahnbrechende Forschungen zur körpereigenen Abwehr. Als Ärzte bei ihm einen Bauchspeicheldrüsenkrebs diagnostiziert hatten, entschloss er sich 2007 zu einem radikalen Schritt: Er testete seine Thesen zur Tumorimmuntherapie an sich selbst. Steinman überlebte deutlich länger als erwartet – und starb drei Tage, bevor er den Nobelpreis zuerkannt bekam.

In den frühen 1970er Jahren arbeitete Steinman als Wissenschaftler an der Rockefeller University in Manhattan, New York City. Eines Tages sah er etwas durchs Mikroskop, das noch niemand zuvor beschrieben hatte: eigenartige Zellen mit verzweigten, spindelförmigen Fortsätzen. Man kannte damals schon wichtige Akteure des Immunsystems, etwa die B-Zellen, die körperfremde Eindringlinge erkennen helfen, sowie die T-Zellen, die solche Invasoren angreifen.

Unklar war jedoch, was genau die B- und T-Zellen – beide gehören zu den weißen Blutkörperchen – in Aktion versetzt. Steinman vermutete, dass seine neu entdeckten Zellen diese Funktion ausüben könnten.

Er sollte Recht behalten. Die dendritischen Zellen, wie er sie nannte, spielen nach heutigem Kenntnisstand eine entscheidende Rolle beim Aufspüren körperfremder Strukturen und beim Auslösen von Immunreaktionen dagegen. Sie fangen fremde Zellen und Partikel mit ihren armähnlichen Fortsätzen ein, nehmen sie in sich auf, verarbeiten sie und präsentie-

ren Teile davon auf ihrer Oberfläche den anderen Immunzellen.

So bringen sie den »Kampftruppen« der Körperabwehr bei, welches Ziel angegriffen werden soll. Diese Entdeckung war ein Meilenstein der Immunologie. Sie konnte erstmals detailliert erklären, wie Impfstoffe funktionieren, und machte Steinman zu einem führenden Forscher auf seinem Gebiet. Aber nicht nur für die Wissenschaft erwies sie sich als folgenreich, sondern auch für ihn persönlich.

Eine unerwartete Wende

Im Lauf der folgenden Jahre kam Steinman zu der Überzeugung, dass dendritische Zellen sich gegen Krankheiten wie Krebs und Aids einsetzen lassen – etwa, indem man sie mit Tumorbestandteilen belädt, so dass sie die Immunabwehr auf die Geschwulst lenken. Gemeinsam mit seinen internationalen Forscherkollegen war er auf dem besten Weg, diese These zu belegen, als sein Leben eine unerwartete Wende nahm.

Im März 2007 stellten Ärzte bei ihm Bauchspeicheldrüsenkrebs fest. Dieser aggressiven Tumorerkrankung erliegen vier von fünf Patienten binnen eines Jahres nach der Diagnose. Steinman jedoch starb

Katherine Harmon ist Redakteurin bei »Scientific American«.

AUF EINEN BLICK

Mit den Waffen des Immunsystems

- 1 Ralph Marvin Steinman beschrieb als Erster die **dendritischen Zellen**, die maßgeblich daran beteiligt sind, Immunreaktionen auszulösen. Sie signalisieren anderen Immunzellen, welche Ziele diese angreifen sollen.
- 2 Nachdem 2007 bei ihm Bauchspeicheldrüsenkrebs diagnostiziert worden war, unterzog Steinman sich der Behandlung mit mehreren **experimentellen Impfstoffen**, die auf dendritischen Zellen basierten.
- 3 Wahrscheinlich trugen diese Vakzinen dazu bei, dass er weit länger überlebte, als bei seiner Krankheit zu erwarten war. Er starb drei Tage, bevor ihm – ausnahmsweise posthum – der **Nobelpreis für Physiologie oder Medizin** zugesprochen wurde.

erst viereinhalb Jahre später, im September 2011 – und hatte somit deutlich länger überlebt, als zu erwarten gewesen war. Wahrscheinlich ist das darauf zurückzuführen, dass er seine Forschungen zur Krebsimmuntherapie an sich selbst angewendet hatte, wobei ihm Freunde und Kollegen halfen. Es mutet wie höhere Fügung an, dass er gerade lange genug lebte, um noch für den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin nominiert zu werden. Weil er nur drei Tage vor der Preisverleihung starb, erhielt die Nobelversammlung nicht rechtzeitig Kenntnis davon, so dass sie ihm – eigentlich entgegen den Statuten – die Auszeichnung posthum zuerkannte.

Als Steinman in jungen Jahren sein Biologie- und Chemiestudium an der McGill University in Montreal antrat, hatte er sich noch kaum mit Biologie beschäftigt. Doch bald ließ ihn das Fach nicht mehr los. Besonders fasziniert war er von der Welt der Immunzellen, weshalb er schließlich eine Stelle im Labor von Zanvil A. Cohn an der Rockefeller University (New York City) annahm. In seinem Büro hängte er ein Zitat von Louis Pasteur auf, jenem berühmten Mikrobiologen und Impfstoffforscher aus dem 19. Jahrhundert: »Le hazard ne favor-

ise que les esprits préparés«, auf Deutsch etwa »Der Zufall begünstigt nur den vorbereiteten Geist.«

Sarah Schlesinger, eine langjährige Freundin und Kollegin Steinmans, erinnert sich: »Ralph war immer außerordentlich gut vorbereitet, und so lag es quasi in der Luft, dass er eine wichtige Entdeckung machen würde. Doch letztlich war es sein untrügliches Gespür, das ihn die wichtige Rolle der dendritischen Zellen erkennen ließ.«

Steinman verbrachte zwei Jahrzehnte damit, die Funktion der dendritischen Zellen aufzuklären und herauszufinden, wie sie sich für medizinische Zwecke nutzen lassen. »Er kämpfte mit großer Hingabe dafür, seine Kollegen zu überzeugen, dass es sich um einen speziellen Zelltyp handelt«, sagt Schlesinger, die 1977 in Steinmans Labor kam. Zu diesem Zeitpunkt waren selbst einige seiner Mitarbeiter nicht überzeugt davon, dass die dendritischen Zellen tatsächlich existieren, denn sie ließen sich nur unter großen Schwierigkeiten isolieren.

Bessere Zielkoordinaten für die Körperabwehr

In den 1980er Jahren begann Steinman darmit, über Impfstoffe auf Basis dendriti-

scher Zellen zu forschen, die sich gegen HIV und Tuberkulose richten sollten, und setzte sich auch mit Krebstherapien auseinander. Bei Krankheiten wie Influenza und Pocken, die man damals bereits mit Impfstoffen verhindern konnte, hinterlässt die Infektion bei den Überlebenden häufig einen lang anhaltenden Schutz – bei Influenza freilich nur gegen den jeweiligen Virussubtyp. HIV, Tuberkulose und Krebs erwiesen sich als weit problematischer, weil sie die Abwehrmechanismen des Immunsystems geschickt überwinden. HIV ist sogar in der Lage, dendritische Zellen für die eigenen Zwecke zu missbrauchen. Steinman wollte solche gefährlichen Erreger bekämpfen, indem er den dendritischen Zellen genauere Informationen über den Schädling mitgab, den das Immunsystem angreifen sollte.

Aufhetzen des Immunsystems

Zusammen mit Madhav Dhodapkar, der heute an der Yale University in New Haven arbeitet, und Nina Bhardwaj, die an der New York University forscht, entwickelte Steinman in den 1990er Jahren ein Verfahren, um die Immunabwehr zu verstärken. Es besteht darin, dendritische Zellen aus dem Blut zu extrahieren, sie mit Antigenen zu

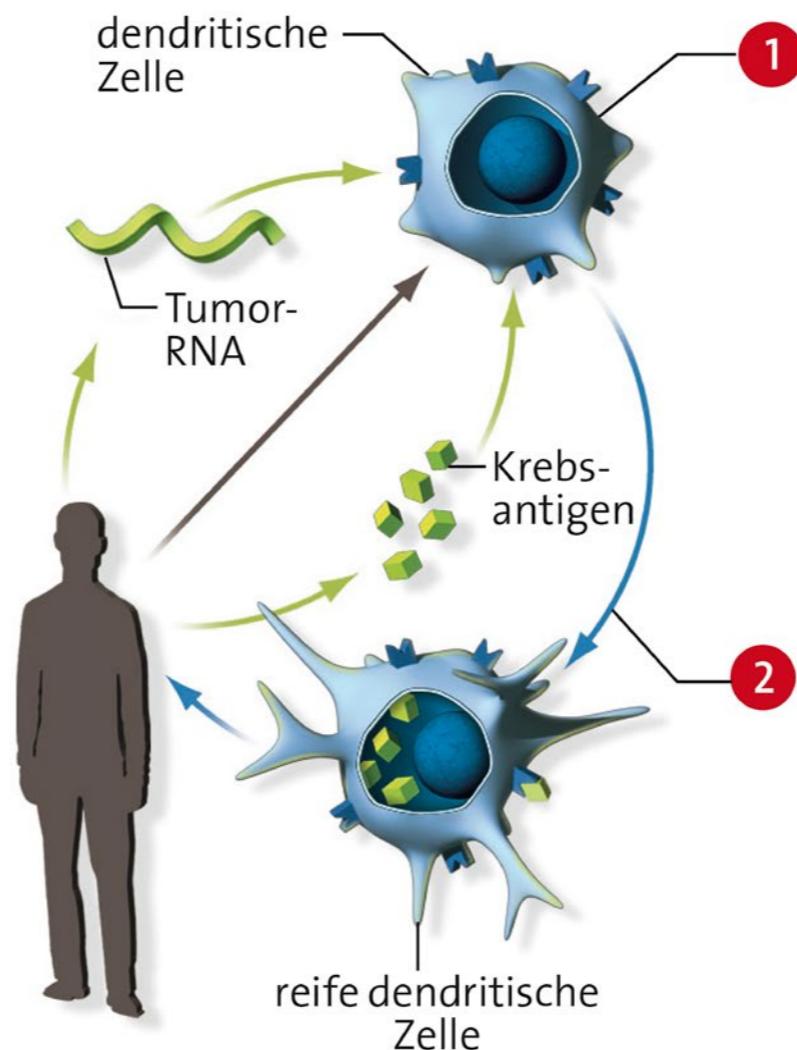
beladen – fremden Proteinbruchstücken, etwa von Viren oder Bakterien – und anschließend in den Organismus zurückzubringen, um eine intensive Immunreaktion gegen die Antigene auszulösen.

Diese Methode liegt dem weltweit ersten therapeutischen Krebsimpfstoff zu Grunde, der 2010 zugelassen wurde. Das Mittel mit dem Handelsnamen »Provenge« kann das Leben von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs verlängern, wenn auch nur um wenige Monate.

Anfang 2007 war Steinman auf einer wissenschaftlichen Konferenz in Colorado. Hinterher machte er dort noch ein paar Tage Schiurlaub mit der Familie. Während des Aufenthalts erkrankten er und seine beiden Töchter an einem Magen-Darm-Infekt. Die Mädchen waren schnell wieder gesund, doch Steinman erholte sich nur schleppend. Bald nach seiner Heimkehr bekam er zudem noch Gelbsucht. Er ließ sich untersuchen, unter anderem mittels Computertomografie. Auf den Schnittbildern fanden die Radiologen Ende März einen Tumor der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), der bereits in die Lymphknoten gestreut hatte. Steinman wusste, dass er nur eine geringe Überlebenschance hatte.

Medizin aus dem eigenen Körper

Mehrere experimentelle Krebstherapien, denen sich Steinman unterzog, nutzten genau die Zellen, die er als Erster beschrieben hatte und für deren Entdeckung er später den Nobelpreis erhielt. Das Immunsystem tötet laufend potenzielle Krebszellen ab. Doch manchmal gelingt es diesen, die Immunzellen zu überlisten und der Körperabwehr zu entgehen. Dendritische Zellen tragen dazu bei, die Immunantwort auszulösen. Indem Mediziner sie mit Bestandteilen des Tumors beladen, wollen sie die Körperabwehr auf die Krebszellen hetzen.



Dendritische Zellen werden aus dem Blut des Patienten entnommen und mit Antigenen des entsprechenden Tumortyps oder mit RNA aus dem Tumor des Patienten beladen. Die Zellen nehmen das Material auf und verarbeiten es – so setzen sie etwa die Tumor-RNA in entsprechende Antigene um.

Damit die so behandelten Zellen eine wirksame Immunreaktion gegen den Tumor auslösen, werden sie dazu angeregt, sich zu vermehren. Spezielle Wirkstoffe lassen die Zellen ausreifen, so dass sie die Tumorantigene – oder Teile davon – auf ihrer Oberfläche präsentieren. Anschließend erhält der Patient sie über eine Infusion zurück.

»Als er uns davon berichtete, sagte er: ›Schaut nicht in Google nach – hört mir einfach zu‹«, erinnert sich seine Tochter Alexis. Sie fühlte sich, als habe ihr jemand einen heftigen Schlag versetzt. Steinman erklärte seiner Familie, es handle sich zwar um eine aggressive Tumorart, doch habe er außergewöhnlich gute Karten. Anders als die meisten Betroffenen habe er Zugang zu den weltbesten Immunologen und Krebsmedizinern sowie zu deren meistversprechenden Therapien.

Gemeinsam mit Sarah Schlesinger und ihrem Mitarbeiter Michel Nussenzweig von der Rockefeller University berichtete Steinman zahlreichen Kollegen auf der ganzen Welt von seiner Erkrankung. Er war überzeugt davon, dass seine größten Heilungschancen darin lägen, mit Hilfe eigener dendritischer Zellen eine Immunreaktion gegen den Tumor auszulösen. Es blieb ihm jedoch nur wenig Zeit.

Schlesinger kontaktierte Charles Nicolette, einen Freund und langjährigen Kooperationspartner, der die Forschungsabteilung von Argos Therapeutics leitet. Das Unternehmen hat seinen Sitz in Durham, North Carolina, entwickelt Medikamente auf RNA-Basis und wurde von Steinman

mitgegründet. Nicolette und seine Mitarbeiter hatten eine therapeutische Impfung auf Basis dendritischer Zellen konzipiert, die sich gegen fortgeschrittenen Nierenkrebs richtete und gerade in der zweiten klinischen Studienphase geprüft wurde. Das Verfahren sah vor, Ribonukleinsäure (RNA) aus dem Tumor in dendritische Zellen des Patienten einzubringen, was diese dazu veranlassen sollte, die T-Zellen des Immunsystems zu einem gezielten Angriff auf den Krebs anzustacheln.

Steinman in drei Rollen

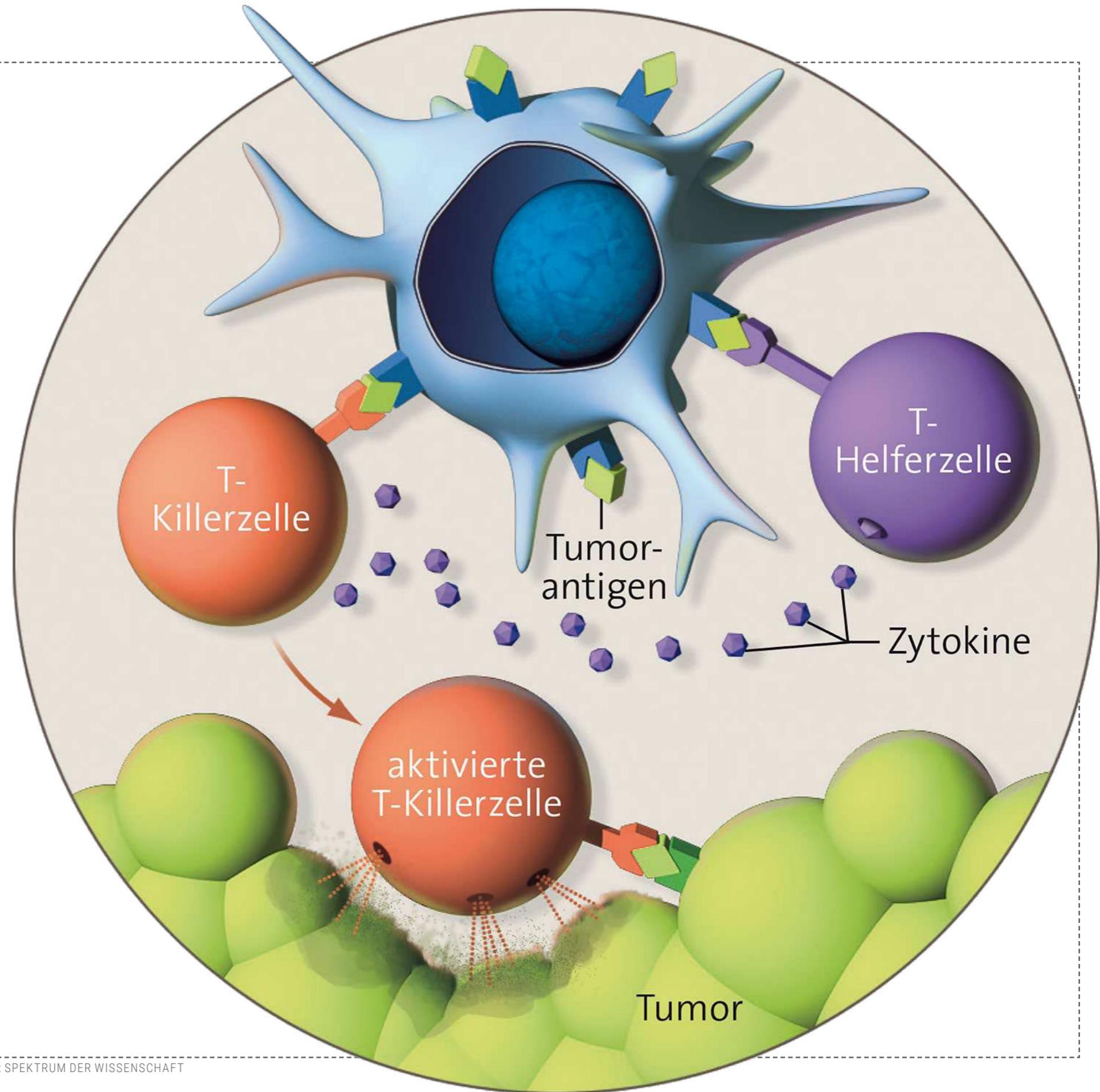
Nach Absprache aller Beteiligten ließ Steinman im April 2007 einen Teil seiner Bauchspeicheldrüse chirurgisch entfernen. Dieser als Whipple-Operation bezeichnete Eingriff gehört zu den konventionellen Maßnahmen bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms. Das dabei entnommene Tumorgewebe verwendete Nicolettes Gruppe, um einen Impfstoff gegen Steinmans Krebs herzustellen. Es gelang gerade noch rechtzeitig, bei der US-Arzneimittelzulassungsbehörde FDA die Erlaubnis einzuholen, Steinman in die laufende klinische Studie bei Argos Therapeutics aufzunehmen.

Zudem besprach sich Steinman mit seinem langjährigen Vertrauten Jacques Bachereau, der heute das Baylor Institute for Immunology Research in Dallas leitet. Dieser wiederum rief sogleich seine Institutskollegin Anna Karolina Palucka an, die Steinman in den 1990er Jahren kennen gelernt hatte. Palucka arbeitete an einem experimentellen Impfverfahren gegen Hautkrebs, das ebenfalls auf dendritischen Zellen gründete. Sie war sofort bereit, auf Grundlage dieses Verfahrens eine Vakzine für Steinman anzufertigen. Allerdings fand sie es schwierig, den berühmten Immunologen »gleichzeitig in der Rolle des Freunden, des Patienten und des Wissenschaftlers zu sehen«.

Während die experimentellen Impfstoffe hergestellt wurden, was Monate dauerte, unterzog sich Steinman mehreren anderen Behandlungen. So absolvierte er eine Standardchemotherapie mit dem Arzneistoff Gemcitabin und meldete sich im Spätsommer für eine Studie mit GVAX an, einer immunstimulierenden Vakzine. In einer vorangegangenen Phase-II-Studie hatten Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die das Mittel erhalten hatten, durchschnittlich vier Monate länger über-

Die Reaktion im Körper

Im Körper zeigen die dendritischen Zellen die fremden Proteinstücke den anderen Akteuren des Immunsystems, etwa den T-Helferzellen und den T-Killerzellen. Dies führt im Idealfall dazu, dass die T-Zellen sich mittels Zytokinen (bestimmten Signalproteinen) untereinander koordinieren, um Tumorzellen aufzuspüren und zu zerstören.



lebt als die Kontrollgruppe. Zwei Monate lang fuhr Sarah Schlesinger fast jede Woche mit Steinman nach Boston, wo er den Impfstoff verabreicht bekam.

Steinmans Gesundheitszustand blieb relativ stabil. Im September 2007 erhielt er den Albert-Lasker-Preis für medizinische Grundlagenforschung, den viele als Vorboten des Nobelpreises ansehen. Auch gab er eine Reihe von Interviews. Darin ging er auf das Potenzial dendritischer Zellen im Kampf gegen Krebs ein. Er betonte, die Immuntherapie wirke zielgerichtet, hochspezifisch und habe sehr viel weniger Nebenwirkungen als die Chemotherapie. »Ich meine, dass sich uns hier die Möglichkeit eröffnet, eine völlig neue Art der Krebstherapie zu entwickeln«, sagte er. »Aber wir brauchen mehr Forschung und viel Geduld, um die zu Grunde liegenden Mechanismen zu verstehen.«

Manchmal zeigte er mehr Geduld, als den Kollegen lieb war. Im Kampf gegen seinen Krebs sprach er sich anfangs für ein langsames, schrittweises Vorgehen aus, so dass nach jeder Behandlung erst seine Immunreaktionen untersucht werden könnten, bevor die nächste Behandlung begann. Doch Schlesinger und Nussenzweig

machten ihm klar, dass dazu schlicht keine Zeit sei – falls er stürbe, seien das Experiment und damit auch die Datengewinnung beendet.

Ein Feuerwerk von experimentellen Therapieverfahren

Im November 2007 war Nicolettes Impfstoff fertig. Er bestand aus dendritischen Zellen aus Steinmans Blut, die mit RNA aus seinem Tumor behandelt worden waren. Steinman hatte gerade eine Chemotherapie hinter sich und trat nun der klinischen Studie von Argos Therapeutics bei – als Einzelpatient, für den ein spezielles Protokoll galt.

Anfang 2008 folgte der Impfstoff von Anna Karolina Palucka, der zwar eigentlich gegen Hautkrebs entwickelt worden war, in diesem Fall aber Proteinbruchstücke aus Steinmans Tumorzellen enthielt. Palucka erwartete deshalb, dass er die Körperabwehr auf den Krebs lenken würde.

Auch andere Mediziner schlugen experimentelle Therapien vor. »Jeder bot das Beste an, was er zur Verfügung hatte«, berichtet Palucka. Steinman hatte über Jahrzehnte hinweg mit zahlreichen Kollegen zusammengearbeitet, die nun versuchten,

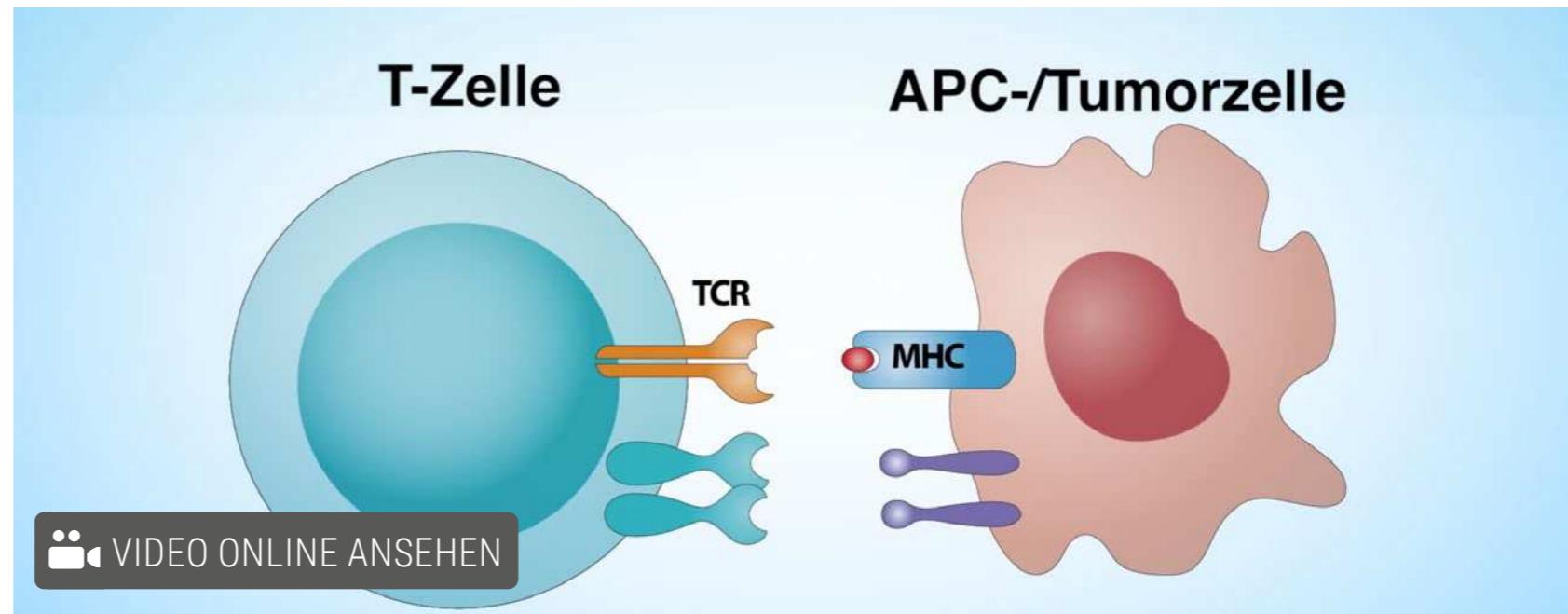
ihm zu helfen. Außer an medizinischen Standardbehandlungen nahm er – als spezieller Einzelpatient – an vier laufenden klinischen Studien teil, in denen verschiedene innovative Impfstoffe getestet wurden. Die meisten davon waren noch nie auf Wirksamkeit gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs geprüft worden. Darüber hinaus unterzog er sich noch anderen experimentellen Immun- und Chemotherapien.

Diesen Selbstversuch führte Steinman durch wie ein Laborexperiment: Er sammelte Daten, prüfte Befunde und entwarf Strategien. Besonders aufmerksam beobachtete er, wie sein Körper auf die Behandlungen reagierte. Detailliert protokollierte er die Reaktionen seiner Haut nach dem Spritzen der Impfstoffe. Schlesinger erinnert sich an eine Episode im Jahr 2008: Steinman unterzog sich gerade der Behandlung mit Paluckas Vakzine, als die Forscherin ihn in New York besuchte.

Nach einer Injektion zeigte er ihr begeistert die geschwollene Einstichstelle. »Das sind T-Zellen!«, freute er sich darüber, dass sein Immunsystem offenkundig auf den Eingriff reagiert hatte, »das ist fantastisch!« Ein anderes Mal, nachdem bei ihm der Blutspiegel eines Tumormarkers (eines Prote-

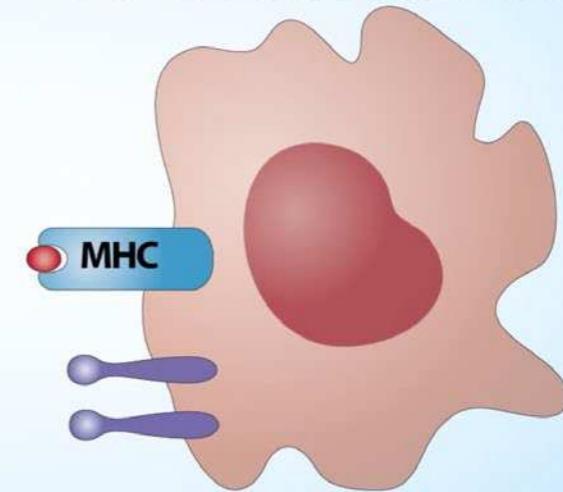
ins, das den Fortschritt der Krebserkrankung anzeigen) wiederholt zurückgegangen war, schrieb er eine E-Mail mit der Betreffzeile »Das Ergebnis ist reproduzierbar!«, als habe er einen wissenschaftlichen Durchbruch erzielt.

Doch gerade als Forscher konnte er eine gewisse Unzufriedenheit nicht verhehlen. Dass sein Ein-Mann-Selbstversuch keinen wissenschaftlichen Standards genügen konnte, frustrierte ihn anhaltend. Da die verschiedenen Therapien so dicht aufeinander folgten, war es unmöglich zu ermitteln, welche Intervention was bewirkt hatte. Dennoch gelang es ihm, interessante Daten zu sammeln. Bei einem Immunfunktionstest, den Palucka während der Behandlung durchführte, beobachtete sie, dass etwa acht Prozent von Steinmans T-Killerzellen auf Tumorantigene reagierten. Das erscheint im ersten Moment nicht sehr beeindruckend, doch wenn man bedenkt, wie vielen Krankheitserregern der Körper ausgesetzt ist, stellt dies einen beachtlich hohen Prozentsatz dar. »Eine der Behandlungen oder eine Kombination aus mehreren Interventionen hatte ihn gegen den Tumor immunisiert«, sagt Schlesinger.



Im Juni 2011 reiste Steinman mit seiner Frau Claudia anlässlich ihres 40. Hochzeitstags nach Italien. Da hatte er die mittlere Überlebenszeit eines Pankreaskarzinom-Patienten bereits weit überschritten. Im September 2011 arbeitete er noch immer im Labor und bereitete sich auf eine neue Therapie mit dem Argos-Impfstoff vor. Doch Ende des Monats erkrankte er an einer Lungenentzündung. »Als er ins Krankenhaus eingeliefert wurde, sagte er, ›Ich bin nicht sicher, ob ich hier wieder herauskomme‹«, erinnert sich seine Tochter Alexis. Am Freitag, dem 30. September, starb er schließlich im Alter von 68 Jahren. Sein krebsgeschwächter Körper hatte die Lungenentzündung nicht mehr unter Kontrolle bringen können.

APC-/Tumorzelle



MIT IMMUNZELLEN GEGEN KREBS

Das Immunsystem ist ein wirksamer Kämpfer gegen Krebs, wenn man es denn richtig nutzt. Die Grundidee stammt aus dem späten 19. Jahrhundert. William Coley, ein US-Chirurg, injizierte Bakterien in Krebsgeschwülste und beobachtete, dass sich die Tumoren daraufhin zurückbildeten. Es schien, als kämpfe das Immunsystem nicht nur gegen die Bakterien, sondern auch gegen die Krebszellen. Vier verschiedene Immunstrategien verfolgen die Forscher mittlerweile, von der unspezifischen Stimulation des Immunsystems bis hin zu Eingriffen in die Immunregulation. Einige der Therapien haben es sogar in die klinische Praxis geschafft. Läuten sie eine neue Ära der Krebsimmuntherapie ein?

Ehrung eines Toten

Die Angehörigen waren zunächst unsicher, wie sie die Nachricht den zahlreichen Freunden und Kollegen Steinmans in aller Welt mitteilen sollten. Sie entschieden sich dafür, am Montag sein Labor aufzusuchen, um dort persönlich mit den ehemaligen Kollegen zu sprechen. Doch zeitig am Morgen, als alle noch schliefen, kam ein Anruf aus Stockholm. Steinmans Blackberry war stummgeschaltet und lag auf dem Nachttisch. Seine Frau sah verschlafen ein Licht blinken, das eine neue Nachricht anzeigte. Kurz darauf öffnete sich eine E-Mail, die Steinman höflich darüber informierte, dass er den Nobelpreis 2011 für Physiologie oder Medizin erhalten solle.

Nachdem das Nobelkomitee die Entscheidung bekannt gegeben hatte, setzte der übliche Presserummel ein. Artikel wurden geschrieben, und es gab Verlautbarungen über Steinman und die beiden anderen Preisträger, Bruce Beutler vom Scripps Research Institute (Kalifornien) und Jules Hoffmann von der Universität Straßburg – bis einige Stunden später die Nachricht von Steinmans Tod die Runde machte. Den Statuten der Nobelstiftung nach kann der Preis

nur dann posthum vergeben werden, wenn der Preisträger zwischen der Bekanntgabe im Oktober und der Verleihung im Dezember stirbt. In Steinmans Fall zwang die ungewöhnliche Überschneidung der Ereignisse die Nobelversammlung zu eingehenden Beratungen, deren Ergebnis die Öffentlichkeit gespannt erwartete. Gegen Abend entschied das Komitee, dass Steinman Preisträger bleiben würde.

Wenige Tage darauf starb auch Steve Jobs, Mitbegründer und Geschäftsführer der Firma Apple, an Bauchspeicheldrüsenkrebs. Er hatte an einer seltenen, langsam wachsenden Krebsart gelitten – einem neuroendokrinen Tumor. Jobs erlag ihr acht Jahre nach der Diagnose, was etwa dem Mittelwert bei dieser Erkrankung entspricht. Steinmans Überlebenszeit hingegen war überdurchschnittlich lang. »Es gibt keinen Zweifel, dass eine der Therapiemaßnahmen dafür verantwortlich war«, meint Schlesinger.

Die Forscher versuchen nun herauszufinden, welche von den verschiedenen Behandlungen es gewesen sein könnte. Anfang dieses Jahres eröffnete die Baylor University das Ralph Steinman Center for

Cancer Vaccines (Ralph-Steinman-Zentrum für Krebsimpfstoffe), und Palucka plant eine klinische Studie, in der sie Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs mit demselben Impfmittel behandeln will, das sie – gemeinsam mit Kollegen – für Steinman entwickelt hatte.

Bei Argos Therapeutics wiederum treibt Nicolette die Entwicklung der Nierenkrebs-Vakzine voran: »Wir sind es Ralph schuldig, dieses Projekt zum Erfolg zu führen.« Demnächst soll eine Phase-III-Studie mit dem Nierenkrebs-Impfstoff starten, den Steinman an sich selbst getestet hatte. ↗

(Spektrum – Die Woche, 34. KW 2012)

Bauer, C. et al.: Dendritic Cell-Based Vaccination of Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma: Results of a Pilot Study. In: Cancer Immunology, Immunotherapy 60, S. 1097 – 1107, 2011

Palucka, A. K. et al.: Taming Cancer by Inducing Immunity via Dendritic Cells. In: Immunological Reviews 220, S. 129 – 150, 2007

Steinman, R. M., Cohn, Z. A.: Identification of a Novel Cell Type in Peripheral Lymphoid Organs of Mice. I. Morphology, Quantitation, Tissue Distribution. In: Journal of Experimental Medicine 137, S. 1142 – 1162, 1973

NR

47

22.11.
2018

- > Das schlimmste Jahr der Europa?
- > Campi Flegrei könnte nächste Supereruption drohen
- > Prähistorische Steinwerkzeuge älter als erlaubt

TITELTHEMA: DEUTUNG DER QUANTENMECHANIK

Das Universum als zellulärer Automat

Die Beschreibung der Quantenmechanik weist Lücken auf, die Gerardus 't Hooft schließen möchte. Im Gespräch mit ihm versuchen wir, seine Vorstellung von Wirklichkeit zu ergründen.



LAUBBLÄSER UND CO
Gärten des Grauens



JAGD
Feuer frei auf den
»Vogel des Jahres«



ERNÄHRUNG
Lässt sich unser Geschmacks-
sinn überlisten?

Mit ausgewählten Inhalten aus **nature**

Im Abo nur
0,92 €
pro Ausgabe

Jetzt bestellen!

**Das wöchentliche
Wissenschaftsmagazin**
als Kombipaket im Abo:
Als App und PDF

HIER ABONNIEREN!