

Paradigmenwechsel im Kampf gegen den Krebs

Die Immuntherapie könnte zu einem neuen Behandlungskonzept führen – die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür

Es herrscht Aufbruchstimmung im Kampf gegen den Krebs: Forscher und Mediziner sind sich sicher, mit der Krebsimmuntherapie einen neuen Therapieansatz gefunden zu haben, der das Potenzial hat, sich neben den etablierten Therapieoptionen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie als weitere Säule der künftigen Krebstherapie zu etablieren. Das US-Wissenschaftsjournal „Science“ bezeichnet die „neue Strategie“ gar als „Durchbruch in der Krebstherapie“ und kürte die Immuntherapie 2013 zur wissenschaftlichen „Top-Entdeckung“.

Fest steht: Die „neue Strategie“ zeigt einen Paradigmenwechsel in der Krebstherapie an. Denn Immuntherapien sind nicht wie die klassischen Krebsbehandlungen darauf ausgerichtet, den Tumor direkt anzugreifen, sondern sie versuchen, das Immunsystem gezielt auf die Krebszellen zu lenken. Dabei stützt sich der Therapieansatz auf die Erkenntnis, dass die Körperabwehr durchaus über sehr effiziente Strategien verfügt, um bösartig mutierte Körperzellen zu eliminieren – und dies sogar noch, wenn die Krebserkrankung bereits fortgeschritten ist. Das Problem: Hemmungslos wachsende Tumorzellen sind dem Immunsystem oft einen Schritt voraus und bedienen sich zudem zahlreicher Tricks, um der Immunabwehr zu entgehen. Sie senden hemmende Signale aus, die den Angriff der Immunzellen abblocken, schalten auf ihren Oberflächen verräterische Strukturen (Tumorantigene) ab oder nehmen Merkmale von spezialisierten Immunzellen an. Diese Tarnung ist so perfekt, dass sie wie gesunde Zellen aussehen – und vom Immunsystem nun nicht mehr als fremd erkannt werden können. „Für die gerichtete Immuntherapie benötigen wir geeignete Zielstrukturen, die eine Tumorzelle von einer gesunden Körperzelle unterscheidet. Diese zu identifizieren und geeignete Immunantworten zu initiieren, ist ein wichtiges Ziel in der Weiterentwicklung der Immuntherapie“, sagt Professor Marion Subklewe von der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums München. Die Forschung der vergangenen Jahre hat gezeigt: Mögliche Angriffspunkte, die Tarnung eines Tumors aufzudecken zu lassen und den Immunreaktionen der Körperabwehr wieder zu mehr Effizienz zu verhelfen, gibt es viele. Dementsprechend breit gefächert ist inzwischen das Spektrum an immuntherapeutischen Ansätzen. Einige haben mittlerweile ihren festen Platz in der Standardtherapie, allen voran die Immuntherapie mit monoklonalen (gleichartigen) Antikörpern, die zum Beispiel im Rahmen der Brustkrebstherapie oder bei speziellen Formen von Blut- oder Lymphdrüsenkrebs zum Einsatz kommen. Als vielversprechend gilt auch Blinatumomab, ein neuer bispezifischer Antikörper, mit dem die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) behandelt wird. Bispezifische Antikörper sind fähig, zwei unterschiedliche Zielstrukturen zu erkennen: Mit einer Seite heften sie sich an die Tumorzelle an, mit der anderen Seite ziehen sie die körpereigenen T-Zellen an, die zu den wichtigsten Immunzellen der erworbenen Immunabwehr gehören; sie vernichten dann die Krebszellen.

Auf einem anderen Wirkprinzip beruhen die Checkpoint-Hemmer (wie Ipilimumab zur Behandlung eines fortgeschrittenen malignen Melanoms). Sie binden an die Oberfläche der Immunzellen und verhindern so, dass diese Signale von Krebszellen aufnehmen, die die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft setzen. Dadurch wird die Körperabwehr wieder in die Lage versetzt, den Tumor zu attackieren.

Die Erfolge sind beachtlich: Bei einigen Melanompatienten mit Metastasen hat sich die Überlebenszeit von wenigen Monaten auf mehr als drei Jahre erhöht. Allerdings: Ein Immunsystem, dessen Kontrollmechanismen gelockert wurden, neigt zu überschießenden Abwehrreaktionen, die sich auch gegen gesundes Gewebe richten können. Entsprechend hoch ist das Risiko für Nebenwirkungen – bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen. Nun erhofft man sich von der nächsten Generation der Checkpoint-Hemmer eine deutlich bessere Verträglichkeit; für zwei Medikamente haben die US-Zulassungsbehörden bereits grünes Licht gegeben.

Eine Kombination aus Immun- und Gentherapie ist die CAR-T-Therapie (chimäre AntigenRezeptor-T-Zellen-Therapie), die von dem Immunologen Carl June und seinem Team an der University of Pennsylvania in den USA entwickelt wurde. Das Verfahren befindet sich zwar noch in der Studienphase, doch hat es in der Fachwelt bereits für großes Aufsehen gesorgt: Mit ihm konnte die damals fünfjährige leukämiekrankte Emily Whitehead gerettet werden, deren Zustand die Ärzte nach zwei erfolglosen Chemotherapien als hoffnungslos eingeschätzt hatten. Die CAR-T-Therapie zielt darauf ab, aus Patientenblut gewonnene T-Zellen genetisch so zu modifizieren, dass sie die spezifischen Strukturen auf der Oberfläche von „getarnten“ Krebszellen erkennen und vernichten. Umprogrammiert werden die T-Zellen mithilfe von Retroviren, die die genetische Information in die T-Zellen einschleusen. Das Ergebnis sind sogenannte CAR-T-Zellen, die nun im Körper des Patienten die Immunabwehr aktivieren und die aufgespürten Krebszellen zerstören.

Auch die Wissenschaftler des Klinikums der Universität München sind bei der Entwicklung neuer Krebstherapien ganz vorn. Marion Subklewe selbst führt als Leiterin der klinischen Kooperationsgruppe Immuntherapie am Helmholtz Zentrum München gerade eine klinische Studie durch, um die Wirksamkeit eines neuen immuntherapeutischen Impfstoffs gegen die akute myeloische Leukämie (AML) zu testen. Die AML gehört zu den gefährlichsten Leukämie-Erkrankungen überhaupt. Häufig bricht die Erkrankung ein bis zwei Jahre nach der initialen Behandlung erneut aus, weil mit der Chemotherapie nicht alle Leukämiezellen zerstört werden konnten. Helfen könnte den Betroffenen nun ein therapeutischer Impfstoff, mit dem die T-Zellen des patienteneigenen Immunsystems gegen Oberflächenstrukturen der Leukämiezellen scharf gemacht werden, damit sie den Rest der gefährlichen Tumorzellen aufspüren und eliminieren können. Basis des Impfstoffs sind die dendritischen Zellen. Diese Immunzellen sind darauf spezialisiert, die T-Zellen zielgenau gegen Tumorzellen auszurichten, indem sie ihnen charakteristische Eiweißbausteine auf ihrer Oberfläche präsentieren. Die im Impfstoff enthaltenen dendritischen Zellen sind jedoch in einer Zellkultur gereift, hervorgegangen aus anderen Immunzellen (Monozyten), die zuvor aus dem Blut des Patienten entnommen wurden.

„Dank eines speziell entwickelten Cocktails von Botenstoffen und Wachstumsfaktoren ist es uns gelungen, den Reifungsprozess der dendritischen Zellen auf drei Tage zu begrenzen, das hat zuvor niemand in dieser Form umgesetzt“, sagt Marion Subklewe. Auch der nächste Schritt ist eine Innovation: Mithilfe eines bestimmten Erbmoleküls, das die Forscher in die reifen Zellen schleusen, produzieren die dendritischen Zellen ein Protein, das auf der Oberfläche der AML-Zellen zu finden ist – und das sie nach erfolgter Impfung im Körper des

Patienten nun den T-Zellen präsentieren können. Treffen die T-Zellen jetzt auf Leukämiezellen, erkennen sie diese an ihrer Molekülstruktur und zerstören sie. „Erste Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung der T-Zellen gegen die Leukämiezellen tatsächlich funktioniert, und auch die Verträglichkeit der Therapie ist sehr gut“, zeigt sich Marion Subklewe vorsichtig optimistisch.

Bis es der therapeutische Impfstoff in die Patientenversorgung schafft, wird es allerdings noch eine Weile dauern. Das gilt auch für viele andere immuntherapeutische Ansätze, von denen die meisten derzeit noch experimentelle Therapien sind. Trotzdem weist alles darauf hin, dass die Immuntherapie in absehbarer Zeit einen festen Platz in der Krebstherapie einnehmen wird: sei es in Kombination mit traditionellen Verfahren wie Chemotherapie und Chirurgie oder sei es als letzte Möglichkeit, wenn die Standardtherapien versagt haben. Denn die bisherigen Ergebnisse sind mehr als ermutigend: Viele immuntherapierte Krebspatienten haben bislang keinen Rückfall erlitten – ob man wirklich von Heilung sprechen kann, bleibt abzuwarten.

Dr. Nicole Schaezler