

## Antigenspezifische Krebs-Immuntherapie

# Ist Impfen gegen Krebs am Ende doch machbar und wirksam?

Kerstin Aldenhoff

Mit dem Verständnis, nach welchen Mechanismen Hautkrebs entsteht, haben sich auch die Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren rasant verbessert. Die aktuellen Entwicklungen wurden beim 27. Deutschen Hautkrebskongress der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft vom 21. bis 23. September 2017 in Mainz vorgestellt und diskutiert. Tagungspräsident Prof. Stephan Grabbe, Mainz, gab vorab einen ersten Einblick in jüngste Fortschritte der Behandlung, die antigenspezifische Krebs-Immuntherapie. Ist Impfen gegen Krebs am Ende doch machbar und wirksam?

„Die Krebs-Immuntherapie entwickelt sich rasant weiter und gehört mittlerweile bei einer Reihe von Krebsarten bereits zur Standardbehandlung, die die Überlebenschancen von Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien dramatisch verbessert hat. Vorreiter dieser Entwicklung ist das maligne Melanom, das besonders gut auf eine Immuntherapie anspricht und daher für Krebsforscher quasi das Versuchslabor für die Weiterentwicklung der Immuntherapie ist.

Bislang dominierten Immuncheckpoint-Inhibitoren das Feld der Krebs-Immuntherapie. Ihr Wirkprinzip ist, dass sie natürliche ‚Bremsen‘ im Immunsystem blockieren, die von der Natur eingerichtet wurden, um eine Überaktivierung des Immunsystems und unerwünschte Immunreaktionen, etwa gegen körpereigene Organe und Gewebe, zu verhindern. Genau diese Bremsen im Immunsystem sind es aber auch, die eine effektive Immunabstoßung von Krebszellen verhindern. Durch die Blockade dieser Bremsen kann das Immunsystem nun einerseits Krebszellen wieder besser bekämpfen, andererseits geht diese Therapie aber auch bei vielen Patienten mit unerwünschten Ent-

zündungen gesunder Organe einher, die durch die ungezielte Aktivierung des Immunsystems als Ganzes bedingt sind.“

### Impfstoff ist patientenindividuell

„Das Immunsystem ist also ein zweischneidiges Schwert – einerseits kann es dazu aktiviert werden, Krebszellen hocheffektiv zu bekämpfen, andererseits kann dies aber auch zu einem Angriff des Immunsystems auf gesunde Körperzellen führen. Hier setzt die antigenspezifische Immuntherapie ein, deren Ziel es ist, das Immunsystem nur gegen die Veränderungen zu aktivieren, die die Krebszellen von gesunden Körperzellen unterscheiden. In den letzten Jahren zeigte sich, dass Krebszellen – und vor allem Hautkrebszellen – eine Vielzahl von Veränderungen im Vergleich zu den gesunden Zellen des gleichen Patienten haben. Diese Mutationen sind allerdings bei jeder Krebsart und sogar bei jedem einzelnen Tumorpatienten individuell unterschiedlich. Daher muss für eine solche Therapie für jeden Patienten neu analysiert werden, welche Mutationen der jeweilige Tumor besitzt und welche von diesen zu so veränderten Eiweißmolekülen führen,

dass sie vom Immunsystem des Tumorpatienten erkannt werden können.

Gegen diese Eiweißmoleküle wird nun ein Impfstoff hergestellt, der dann dem Patienten verabreicht wird und der die eigene Immunabwehr gegen den Tumor des Patienten aktivieren soll – ähnlich wie dies auch bei Impfstoffen gegen Viren und Bakterien der Fall ist. Anders als bei den – im Prinzip immer gleichartigen – Viren und Bakterien muss jedoch für jeden einzelnen Patienten ein individuell zusammengesetzter Impfstoff-Cocktail hergestellt werden, da jeder Tumor ein einzigartiges und bei jedem Patienten unterschiedliches Mutationsmuster enthält.“

### Herstellung automatisiert, Wirksamkeit gesteigert

„Forschern aus der Arbeitsgruppe von Prof. Ugur Sahin an der Universität Mainz ist es nun gelungen, diesen technisch sehr aufwendigen und auf jeden Patienten gezielt zuzuschneidenden Impfstoff-Herstellungsprozess so zu automatisieren, dass die Herstellung eines Impfstoffes zuverlässig gelingt und hierfür im Durchschnitt nur noch weniger als drei Monate benötigt werden – ein



Foto: Klubbli / Shutterstock

Durchbruch in der individualisierten Immuntherapie. In einer kürzlich in Mainz, Mannheim und Wien durchgeführten und in der Zeitschrift ‚Nature‘ veröffentlichten klinischen Studie mit 13 Patienten konnten ermutigende erste Ergebnisse präsentiert werden, die darauf hindeuten, dass der Impfstoff tatsächlich die gewünschte Wirkung haben könnte. Insbesondere blieben jedoch die gefürchteten Nebenwirkungen einer Immuntherapie – die Entstehung von Entzündungen auch in gesunden Geweben der Patienten – aus.

Ein weiteres Problem in der Entwicklung von Krebsimpfstoffen war bisher die geringe Wirksamkeit der Impfstoffe, die oft nur unzureichend in der Lage waren, schützende Immunantworten gegen die Krebszellen des Patienten zu erzeugen. Auch hier haben die Mainzer Forscher einen Lösungsansatz entwickelt. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass Impfstoffe wesentlich besser wirksam sind, wenn sie gezielt auf die für die Erzeugung von Immunantworten wichtigen dendritischen Zellen wirken können. Kürzlich

konnte erstmals gezeigt werden, dass man den Krebsimpfstoff in mikroskopisch kleinen Nanopartikeln, sogenannten Lipoplexen, verkapseln kann. Diese Lipoplexe kann man dann so konfigurieren, dass sie nach Injektion in den Tumorpatienten gezielt von dendritischen Zellen aufgenommen werden und diese zudem so aktivieren, dass sie besonders effektiv Immunantworten gegen den Tumor des Patienten erzeugen können. In einer ebenfalls in ‚Nature‘ publizierten Pilotstudie konnten ermutigende erste Ergebnisse erzielt werden. Die Wirksamkeit dieser Therapie wird aktuell in einer klinischen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom an der Hautklinik der Mainzer Universitätsmedizin getestet.

Auch in anderen Laboren in Europa und den USA wird auf diesem Gebiet intensiv gearbeitet, wodurch sich die technologischen Möglichkeiten, Mutationen im Tumor aufzuspüren und hiergegen effektive Impfstoffe herzustellen, rasch weiterentwickeln werden. Derzeit steht diese Therapie nur wenigen

Patienten in klinischen Studien offen – dennoch ist sie ein Hoffnungsschimmer am Horizont für viele Tumorpatienten.“

### Hintergrund

Hautkrebs ist immer noch die häufigste Krebserkrankung mit der größten Steigerungsrate – trotz der immensen medizinischen Fortschritte der letzten Jahre. Dafür, dass sich die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten zehn Jahren in Deutschland auf jährlich rund 240.000 verdoppelt hat, werden UV-bedingte Hautschäden aufgrund intensiver Sonnenexposition in der Kindheit und Jugend mitverantwortlich gemacht. An erster Stelle steht das Basalzellkarzinom mit jährlich rund 140.000 Fällen, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit rund 70.000 Neuerkrankungen und dem malignen Melanom mit rund 28.000 Fällen.

Die ADO organisiert Fortbildungsmaßnahmen, Forschungsprojekte und klinische Studien, um die Qualität der dermatologisch-onkologischen Patientenversorgung in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu verbessern und die wissenschaftliche Zusammenarbeit zu fördern. In der Deutschen Krebsgesellschaft erarbeitet die ADO diagnostische und therapeutische Leitlinien zum malignen Melanom, zum Basalzell-, Plattenepithel- und Merkelzellkarzinom, zum Kaposi-Sarkom und zu kutanen Lymphomen.

### Literatur

- Sahin U et al. Nature 2017;547:222-226.  
Kranz L et al. Nature 2016;534:396-401.

Quelle: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH.