

Eine therapeutische Impfung gegen Hirntumoren

Durch Impfung soll das Immunsystem in die Lage versetzt werden, Krebs gezielt zu bekämpfen. Dieses seit Langem intensiv erforschte Therapiekonzept zeigt erste Erfolge. Heidelberger Krebsforscher haben einen Impfstoff entwickelt, der eine Immunreaktion gegen ein in Hirntumoren verändertes Protein hervorruft und im Tierversuch erfolgreich das Tumorstadium stoppt. Der Impfstoff wird jetzt in einer klinischen Phase-I-Studie geprüft.

Eine Voraussetzung für eine therapeutische Impfung gegen den Krebs sind spezifische Tumorantigene, in denen sich die Krebszellen von gesunden Zellen unterscheiden, sodass sie vom körpereigenen Immunsystem erkannt und bekämpft werden können. Zwar zeichnen sich Tumorzellen, besonders in fortgeschrittenem Stadium, oft durch zahlreiche Mutationen im Vergleich zu normalen Zellen aus; wegen der großen Heterogenität und Variabilität von Tumoren ist es aber sehr schwierig, stabile spezifische Tumormerkmale zu identifizieren, die sich für eine Impfung eignen könnten.

„Jeder Krebs ist anders“, ist ein immer wieder bestätigter Glaubenssatz der Onkologen. Und diese Andersartigkeit betrifft nicht nur unterschiedliche Individuen, sondern sogar unterschiedliche Zellen innerhalb eines Tumors.

Eine tumorspezifische Mutation



Prof. Dr. Michael Platten
© privat

Die Entdeckung, dass bestimmte Hirntumoren, sogenannte niedriggradige Gliome, in über 70 Prozent der Fälle ein- und dieselbe Mutation in einem Protein aufweisen, „ließ uns Immunologen sofort aufhorchen“, sagte Prof. Dr. Michael Platten vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Universitätsklinikum Heidelberg. Es handelt sich um eine Punktmutation im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH 1), die zu einem Austausch der an der Position 132 eigentlich vorgesehenen Aminosäure Arginin durch Histidin führt. Bei keiner anderen Tumorart tritt mit einer solchen Häufigkeit dieselbe Mutation auf. Sie verleiht dem Protein in den Krebszellen neuartige immunologische Eigenschaften, die von den körpereigenen Abwehrzellen erkannt werden können, wie Platten erläuterte.

Der Heidelberger Neuropathologe Prof. Dr. Andreas von Deimling und seine Mitarbeiter haben einen Antikörper entwickelt, mit dem das veränderte Enzym IDH1(R132H+) zuverlässig nachgewiesen werden kann. Wie die Forscher zeigen konnten, waren von der Mutation alle identifizierbaren Tumorzellen im Gehirn - und ausschließlich diese - betroffen, nicht aber gesunde Zellen.

„Das bedeutet, dass wir mit einer Impfung, die das Immunsystem gegen die veränderte IDH1 scharfmacht, den Tumor bekämpfen könnten, ohne gesunden Zellen zu schaden“, erklärte Michael Platten.

Ein Impfstoff gegen langsam wachsende, bösartige Hirntumoren

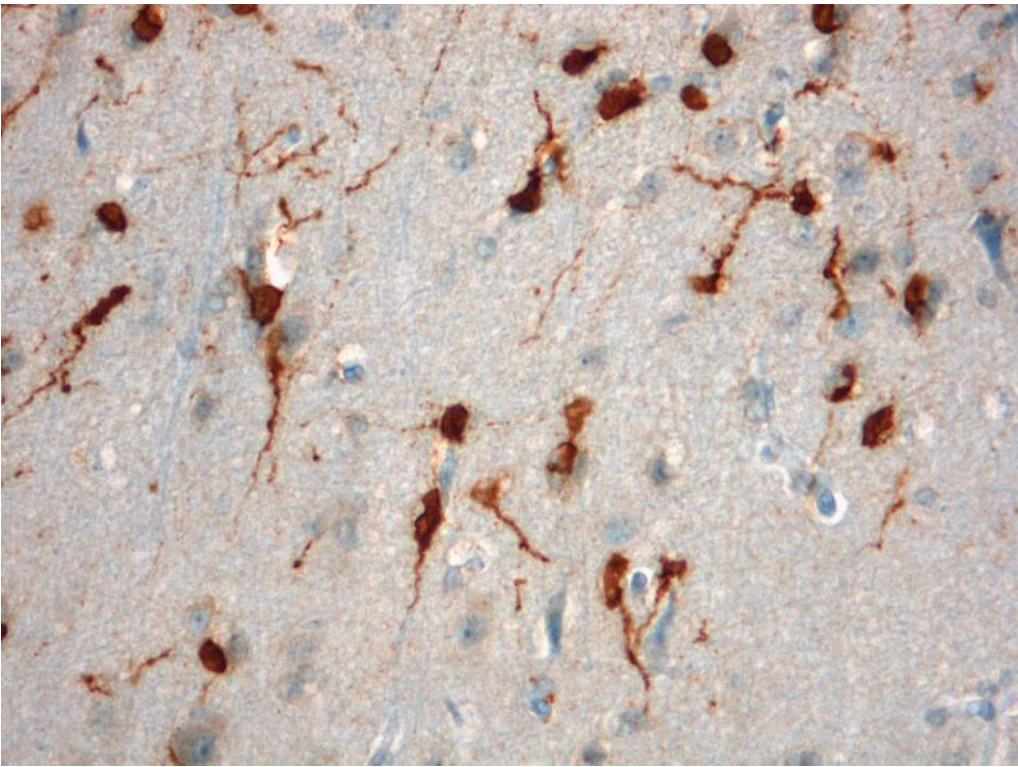
Niedriggradige Gliome (Astrozytome, Oligoastrozytome und Oligodendrogliome) sind langsam wachsende, schwer therapierbare Hirntumoren. Sie können sich zu den extrem aggressiven Glioblastomen weiterentwickeln. Gliome entstehen aus den Stützzellen des zentralen Nervensystems und sind die häufigsten Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Da sie sich diffus im Gehirn ausbreiten, sind sie chirurgisch meist nicht vollständig zu entfernen und kehren daher häufig wieder. Auch Chemotherapie oder Strahlenbehandlung haben oft nur begrenzte Wirkung. Von einem Impfstoff, der verhindern könnte, dass der Tumor erneut auftritt, würden die Patienten sehr profitieren.

Für die Entwicklung eines für IDH1(R132H+)-spezifischen Impfstoffes, an der auch Teams der Universitäten Mainz, Tübingen und Hamburg beteiligt waren, synthetisierten die Forscher ein aus 15 Aminosäuren bestehendes Peptid, das die charakteristische Mutation enthielt. Das Peptid passte genau in die Peptid-Bindungstasche eines MHC-Klasse-II-Moleküls auf den antigenpräsentierenden Zellen (dendritische Zellen). Dieser aufwendige Syntheseschritt ist notwendig, denn das Tumorantigen kann eine Immunantwort nur induzieren, wenn es den Immunzellen auf MHC-II-Molekülen präsentiert wird.

Dass der die Mutation enthaltende Bereich des IDH1-Proteins tatsächlich immunogen ist (das heißt, die Bildung spezifischer Antikörper auslösen kann), war den Forschern bekannt. Denn man hatte bei einigen Patienten mit niedriggradigen Gliomen spontane Antikörper-Reaktionen gegen das mutierte IDH1 gefunden.

Für den Nachweis, dass eine IDH1(R132H+)-Peptidvakzinierung tatsächlich in den Gliomen effektiv ist, benutzten die Forscher transgene Mäuse. Diese waren - anstatt mit ihren eigenen Maus-spezifischen MHC-Molekülen - mit MHC-Molekülen des Menschen ausgestattet. Das Ergebnis beschrieb Dr. Theresa Schumacher, die Erstantorin der in der Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlichten Studie: „Nach der Impfung der Tiere mit dem Peptid konnten wir Immunzellen und Antikörper nachweisen, die das veränderte IDH1 der Tumorzellen, nicht aber das normale Enzym der gesunden Körperzellen spezifisch erkannten.“

Durch Immunhistochemie wurde auch gezeigt, dass T-Zellen nach der Impfung in die Tumoren eingedrungen waren. Die Vakzinierung erzeugte in den Versuchstieren eine Immunreaktion, durch die das Wachstum von Krebszellen mit der IDH1(R132H+)-Mutation gestoppt wurde. Nicht beeinträchtigt wurde dagegen die Funktion des normalen IDH1-Enzyms, das in gesunden Körperzellen am zentralen Energiestoffwechsel beteiligt ist.



Im Protein IDH1 mutierte Tumorzellen eines Glioms, durch Immunhistochemie braun angefärbt. Zellkerne sind blau gefärbt. Das veränderte Protein ist im Zytoplasma und in den Zellfortsätzen der Tumorzellen lokalisiert.

© DKFZ



Prof. Dr. Andreas von Deimling, Direktor der Neuropathologie am Universitätsklinikum Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuropathologie am DKFZ
© Universitätsklinikum Heidelberg



Dr. Theresa Schumacher, Abteilung Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie am DKFZ
© DKFZ

Die Tierversuche haben den Nachweis für das Wirkprinzip einer therapeutischen Impfung gegen IDH1-mutierte Gliome glänzend bestätigt und den Weg für eine klinische Phase-I-Studie am Menschen freigemacht, in der nun die Sicherheit des Impfstoffs überprüft wird.

Unterstützt wird diese Anfang 2015 beginnende Studie vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einer vom Bundeswissenschaftsministerium initiierten Plattform der wichtigsten deutschen Standorte der Krebsforschung mit ihrem Kernzentrum Heidelberg.

Originalpublikation:

Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahn F, Wiestler B, Quandt J, Menn O, Osswald M, Oezen I, Ott M, Keil M, Balß J, Rauschenbach K, Grabowska AK, Vogler I, Diekmann J, Trautwein N, Eichmüller SB, Okun J, Stefanovic, Riemer AB, Sahin U, Friese MA, Beckhove P, von Deimling A, Wick W, Platten M: A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. Nature 2014; 512: 324-7.