

Gemeinsame Entwicklung von Immuntherapien gegen Krebs

Kein Ansatz der Krebsbehandlung erzielt derzeit so vielversprechende Ergebnisse wie die Immuntherapie. In Heidelberg wurde dazu vom Deutschen Krebsforschungszentrum gemeinsam mit Bayer HealthCare ein Labor eingerichtet. In diesem sollen neue Wirkstoffe entwickelt werden, die das körpereigene Immunsystem gezielt gegen Tumorzellen aktivieren, damit möglichst schnell neue Immuntherapien für Krebspatienten zur Verfügung stehen.



Prof. Dr. Philipp Beckhove, Leiter der Abteilung Translationale Immunologie im Deutschen Krebsforschungszentrum.
© Beckhove privat

„Mit keinem anderen medizinischen Ansatz erzielen wir aktuell so beeindruckende Resultate in der Krebsbehandlung wie mit der Immuntherapie“, erklärte PD Dr. Jürgen Krauß, der wissenschaftliche Leiter des 32. Heidelberger Frühjahrssymposiums, das im Februar 2015 vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) unter dem Thema „Immuntherapie in der Onkologie - neue Standards und zukünftige Strategien“ durchgeführt wird.

„Die Immuntherapie wird sich als feste Säule in der zukünftigen Tumorthherapie etablieren“ - davon ist auch Professor Philipp Beckhove, Leiter der Abteilung Translationale Immunologie im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), überzeugt. Und das NCT in Heidelberg trägt mit seiner engen Verknüpfung von neuen Ansätzen aus der Krebsforschung und der Patientenversorgung wesentlich dazu bei.

Die Forschungsallianz Bayer-DKFZ



Beckhove ist auch Leiter des „Joint Immunotherapy Laboratory“, das gemeinsam vom DKFZ und dem Pharma-Konzern Bayer HealthCare am NCT errichtet worden ist. Mit dem Labor wird die partnerschaftliche Suche nach neuen Krebstherapien in der seit 2008 bestehenden strategischen Forschungsallianz zwischen DKFZ und Bayer vertieft und auf den Bereich der Immuntherapie ausgeweitet. Dafür sind jährliche Investitionen von bis zu drei Millionen Euro geplant.

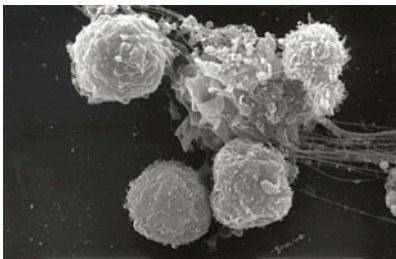
Das ehrgeizige Ziel der Zusammenarbeit sieht vor, dass innerhalb von fünf Jahren mindestens zwei neue Arzneimittelkandidaten auf dem Gebiet der Immuntherapie identifiziert und bis zum Beginn der klinischen Prüfungen entwickelt werden, wie Professor Otmar D. Wiestler, Stiftungsvorstand des DKFZ, und Professor Andreas Busch, Leiter Global Drug Discovery und Mitglied des Executive Committee von Bayer HealthCare, bei der Einweihung des Labors ankündigten. Gemeinsam wird von beiden Partnern über die Projekte und die Ressourcenverteilung entschieden und die Rechte an den Forschungsergebnissen werden geteilt.

Die Mitarbeiter in dem Labor, darunter vier Postdocs, sind etwa zur Hälfte Angestellte von Bayer und vom DKFZ. Sie arbeiten in gemischten Teams an den Projekten. Die enge Zusammenarbeit erleichtert die zügige Umsetzung von Ergebnissen der onkologischen Grundlagenforschung, wie sie das DKFZ betreibt, in klinische Studien und die Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe, in die Bayer seine Expertise einbringt.

Checkpoint-Inhibitoren

Anstatt den Krebs direkt anzugreifen, wird bei der Krebs-Immuntherapie das körpereigene Immunsystem zur Bekämpfung des Krebses eingesetzt. In der Regel werden Tumorzellen vom Immunsystem erkannt und abgewehrt; das Problem liegt aber gerade darin, dass Tumorzellen, die zu einer Krebskrankheit führen, über wirksame Schutzmechanismen gegen den Angriff durch die Immunzellen verfügen.

Jeder Tumor, der sich im Patienten entwickeln konnte, hat „Bremsen“ im Immunsystem aktiviert, die dafür sorgen, dass körpereigene Zellen nicht attackiert werden, erklärte Beckhove. Die Mechanismen, wie die Bremsen funktionieren und gelöst werden können, sind mittlerweile ganz gut verstanden.



Dendritische Zelle mit T-Lymphozyten.
© DKFZ

Auf der Oberfläche von zytotoxischen T-Zellen (T-Killerzellen) gibt es ein als Immun-„Checkpoint“ dienendes Protein, CTLA-4, das die Immunattacke der T-Zellen dämpft und abbremst. Mit einem gegen CTLA-4 gerichteten humanisierten monoklonalen Antikörper, einem sogenannten „Checkpoint-Inhibitor“, kann diese Bremse gelöst und die Immunreaktion gegen die Tumorzelle aktiviert werden.

An dem Wirkmechanismus sind Antigen-präsentierende dendritische Zellen beteiligt, die den T-Killerzellen ein Fahndungsbild der Tumorzellen präsentieren und so den Angriff des Immunsystems auf den Tumor lenken. Noch wirksamer scheinen Checkpoint-Inhibitoren gegen den Rezeptor PD-1 („Programmed Death-1“) zu sein, der an der Regulation der Apoptose (des programmierten Zelltods) von T-Zellen beteiligt ist.

PD-1 wird durch Bindung von immunmodulatorischen Liganden (PD-L1 und PD-L2), die auf den Tumorzellen exprimiert sind, aktiviert und blockiert dadurch eine Immunantwort auf die Krebszellen. Antikörper gegen PD-1 oder seine Liganden heben diese Blockade auf und machen den wirksamen Angriff des Immunsystems auf den Krebs möglich.

Über derartige Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird in vielen Laboratorien der ganzen Welt intensiv geforscht und zahlreiche Studien sind auf den Weg gebracht. Viele Firmen sind an der Medikamentenentwicklung beteiligt. Auch im gemeinsamen Immuntherapie-Labor von DKFZ und Bayer HealthCare wird in Forschungsprojekten nach immunsuppressiven Molekülen auf der Oberfläche von Tumorzellen gesucht. Diese will man dann mit Antikörpern blockieren, um so eine spezifische Immunantwort gegen die Tumoren zu aktivieren.

Ein guter Anfang mit ungewissem Ende

Das renommierte Wissenschaftsjournal „Science“ hatte Ende 2013 die Fortschritte in der Immuntherapie als einen Wendepunkt in der Krebsbehandlung bezeichnet. Endlich, nach jahrzehntelanger Forschung, sei man imstande, das körpereigene Immunsystem gegen die Tumoren in Stellung zu bringen! Die ersten Immuntherapeutika sind - zur Behandlung von inoperablem schwarzen Hautkrebs - bereits zugelassen. Andere werden in klinischen Studien getestet - etwa bei Nierenkrebs und Lungenkrebs. Man hat schon im Rahmen solcher Studien bei Patienten spektakuläre Rückbildungen von Tumoren beobachtet; über einen solchen Fall berichtete der Direktor für Medizinische Onkologie im NCT, Professor Dirk Jäger im Januar 2015.

Es ist jedoch noch zu früh zu beurteilen, ob dadurch eine langfristige Unterdrückung des Tumors oder gar eine Heilung erzielt werden kann. Manche Patienten reagieren gar nicht auf die Immuntherapie, und man versteht nicht so recht, warum. Gegen viele Krebsarten gibt es bisher überhaupt keine wirksamen immunologischen Therapiemöglichkeiten. Wie „Science“ konstatierte, ist mit der Immuntherapie in der Onkologie ein neues Buch aufgeschlagen worden - wie es aber enden wird, ist offen.