

Krebstherapie durch Aktivierung des Immunsystems

Schutzimpfungen, die eine Infektion mit krebsauslösenden Viren verhindern, gibt es bereits. Für manche Krebsarten ist inzwischen auch die Entwicklung von therapeutischen Impfstoffen weit fortgeschritten. Mit diesen kann man nicht nur der Erkrankung vorbeugen, sondern auch frühe Stadien des Krebses behandeln. Auch Antigen-beladene Antikörper, wie sie für Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten entwickelt worden sind, können für die Krebstherapie eingesetzt werden.



Privatdozentin Dr. Dr. Angelika Riemer
© Brigitte Engelhardt, Deutsches Krebsforschungszentrum

Der erste Krebsimpfstoff überhaupt wurde 2006 auf den Markt gebracht. Er schützt vor einer Erstinfektion mit krebsauslösenden humanen Papillomviren (HPV) und damit wirksam vor der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs. Professor Harald zur Hausen, Medizin-Nobelpreisträger von 2008 und ehemaliger Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg, auf dessen Lebenswerk die Entwicklung dieses prophylaktischen Impfstoffes zurückgeht, hatte bereits damals das nächste Forschungsziel vorgegeben: therapeutische Impfstoffe zu entwickeln, die gleichzeitig der Prävention und der Therapie von Vorstufen (sogenannten Präkanzerosen) oder Frühstadien von Krebskrankheiten dienen. Mit Unterstützung durch die Manfred Lautenschläger-Stiftung wurde daraufhin am DKFZ eine „Nachwuchsgruppe Immuntherapie und -prävention“ eingerichtet. Sie wird seit 2010 von PD Dr. Dr. Angelika Riemer geleitet, die zuvor am Cancer Vaccine Center der Harvard Medical School in Boston geforscht hatte.

Auf dem Weg zu einer therapeutischen HPV-Vakzine

Während bei der prophylaktischen HPV-Impfung das körpereigene Immunsystem zur Produktion von Antikörpern gegen die Viren angeregt wird, muss bei der therapeutischen Krebsimpfung die zelluläre Abwehr des Körpers in der Weise aktiviert werden, dass die zytotoxischen T-Zellen (Cytotoxic Lymphocytes, CTL) des Immunsystems die Krebszellen erkennen und abtöten, ohne die normalen Körperzellen anzugreifen. Wie Angelika Riemer beschreibt, töten die CTLs die von krebsauslösenden Papillomviren (beispielsweise dem Typ HPV16) infizierten Zellen, nachdem sie virale Epitope (charakteristische kleine, von viralen Proteinen abstammende Peptide) erkannt haben, die auf der Oberfläche dieser Zellen von sogenannten HLA-Molekülen (Human Leukocyte Antigen; bei Wirbeltieren allgemein werden sie als „Major Histocompatibility Complex“ oder MHC bezeichnet) präsentiert werden.

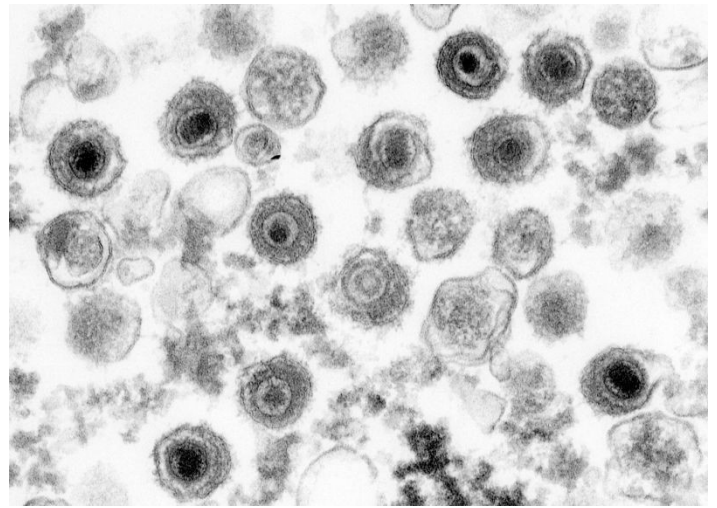
Nun gibt es viele Tausende solcher HLA-Moleküle, die jeweils verschiedene Epitope präsentieren; sie sind zudem von Mensch zu Mensch verschieden. Mittels hochsensitiver Massenspektrometrie identifizierte Riemers Arbeitsgruppe HPV-Epitope, die auf Virus-transformierten Tumorzellen präsentiert wurden. Als Kandidaten für die Entwicklung eines Impfstoffs wurden Epitope ausgewählt, die man in reproduzierbarer Weise auf unterschiedlichen Tumorproben wiederfand.

Dieser Ansatz führte zunächst nicht zum erhofften klinischen Erfolg. Riemer und ihre Mitarbeiter erweiterten die Suche nach geeigneten Epitopen auf T-Helferzellen (Th), die bei der Aktivierung der CTLs eine wichtige Rolle spielen. Die Wissenschaftler suchten nach Th-Epitopen, die von HPV-Proteinen abstammten und in einem großen Teil der Population nachgewiesen werden konnten, und wurden fründig. Sie konnten zeigen, dass ein von mehreren HPV16-Proteinen abgeleitetes Gemisch von Th-Epitopen im Blut HPV16-positiver Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs eine spezifische Immunreaktion auslöste. Die jetzt in der Fachzeitschrift *International Journal of Cancer* publizierten Befunde könnten der Durchbruch zu der von Harald zur Hausen geforderten Entwicklung eines umfassenden therapeutischen Impfstoffs gegen krebserregende humane Papillomviren sein.

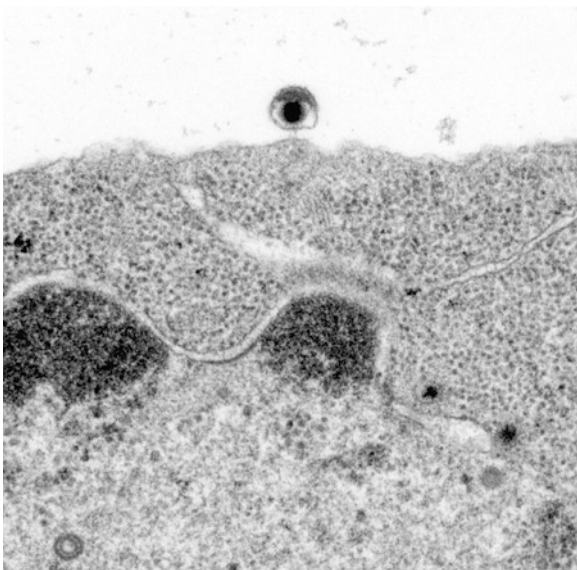
Angelika Riemer ist auch beteiligt an der Erforschung eines anderen therapeutischen Impfstoffs gegen Gliome, eine bestimmte Form von Hirntumoren. Über

diesen Impfstoff, der sich bereits in der klinischen Phase-I-Prüfung befindet, haben wir an anderer Stelle berichtet (s. „Eine therapeutische Impfung gegen Hirntumoren“).

Bekämpfung von Lymphdrüsenkrebs mit Krebsvirus-Proteinen



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Epstein-Barr-Viren.
© DKFZ



Epstein-Barr-Virus beim Verlassen einer Zelle (elektronenmikroskopische Aufnahme).
© H.-J. Delecluse, DKFZ

Kulturschalen die vermeintlich infizierten Lymphomzellen von den T-Zellen abgetötet werden. Aber auch im Blut von Personen, die bereits eine EBV-Infektion hinter sich hatten, ließen sich mit den Antigen-beladenen Antikörpern erfolgreich Gedächtnis-T-Zellen aktivieren. „Das ist ein sicheres Anzeichen dafür, dass auch im lebenden Organismus eine Immunabwehr gegen die Lymphomzellen ausgelöst wird“, erläuterte Delecluse. Wie er betont, wurde damit zum ersten Mal gezeigt, dass Antigen-beladene Antikörper ein geeignetes Werkzeug für die Therapie von Krebs sein können – vermutlich nicht nur gegen B-Zell-Lymphome, sondern auch gegen andere Krebsarten. Zuvor waren solche gentechnologisch hergestellten Antigen-Antikörper-Komplexe nur als Impfstoffe entwickelt worden, um Menschen gegen infektiöse Erreger zu immunisieren.

Originalpublikationen:

Grabowska AK, Kaufmann AM, Riemer AB: Identification of promiscuous HPV16-derived T helper cell epitopes for therapeutic HPV vaccine design. *Int. J. Cancer* 136 (1), 212-224 (2015)

Yu X, Ilicka M, Bartlett EJ, Schneidt V, Bhat R, Mautner J, Feederle R, Delecluse H-J: Antigen-armed antibodies targeting B lymphoma cells effectively activate antigen-specific CD4+ cells. *Blood* 2015, DOI: 10.1182/blood-2014-07-591412

Das erste Humanvirus, das man als einen direkten krebserzeugenden Faktor identifiziert hatte, war das zur Gruppe der Herpesviren gehörende Epstein-Barr-Virus (EBV). Wie man heute weiß, sind über 90 Prozent aller Menschen mit EBV infiziert und nur in seltenen Fällen erkrankt man daran: In Zentralafrika ist es Ursache des Burkitt-Lymphoms, in Ostasien des Nasopharynx-Karzinoms und in Westeuropa und Nordamerika des Pfeifferschen Drüsenfiebers (dieses ist kein Krebs). Prof. Dr. Henri-Jacques Delecluse und seine Mitarbeiter am DKFZ konnten zeigen, dass genetische Unterschiede in den Virusstämmen dafür verantwortlich sind, dass EBV in den verschiedenen menschlichen Populationen ganz unterschiedliche Krankheitsbilder auslöst. Jetzt benutzen die Wissenschaftler Oberflächenproteine dieser Viren zur Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen B-Zell-Lymphome - das sind Krebserkrankungen, bei denen die antikörperproduzierenden B-Lymphozyten entartet sind.

Gentechnologisch erzeugten Delecluse und sein Team Antikörper, die an spezifische Oberflächenrezeptoren der Lymphomzellen binden und außerdem an ihrem Schwanzende Bruchstücke von EBV-Proteinen tragen. Diese Antigen-beladenen Antikörper werden internalisiert und in Peptide zerlegt, die von MHCII-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Darunter sind auch Peptide, die von den Virusproteinen abstammen und dem Immunsystem eine EBV-Infektion vortäuschen.

Eine Virusinfektion ist ein so starkes Signal, dass es von den für die Aktivierung von B-Zellen verantwortlichen T-Helferzellen in den Lymphdrüsen nicht ignoriert werden kann. Die Forscher konnten zeigen, dass in



Prof. Dr. Henri-Jacques Delecluse, Leiter der DKFZ-Abteilung „Pathogenese infektionsbedingter Tumoren“ und Direktor der Forschungseinheit „Unité Inserm 1074“ des Institut National de la Santé et de la Recherche (Inserm) am DKFZ
© DKFZ