Impfung gegen erblichen Darmkrebs bei Mäusen erfolgreich

Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Universitätsklinikum Heidelberg konnten erstmals die Entstehung von erblichem Darmkrebs mit einer Schutzimpfung hinauszögern. Mäuse mit einer erblichen Veranlagung für Darmkrebs überlebten nach Impfung signifikant länger als ungeimpfte Artgenossen. Eine Kombination der Impfung mit einem entzündungshemmenden Medikament steigerte den Schutzeffekt.

Bei den so genannten Mikrosatelliten-instabilen Krebsarten ist ein wichtiges zelluläres Reparatursystem ausgefallen, das normalerweise kleine Fehler im Erbgut korrigiert. Bleiben solche DNA-Defekte unkorrigiert, so kann die gesamte Bauanleitung des Proteins aus dem Takt geraten. Die Zellen bilden dann neuartige Eiweißstrukturen, so genannte Neoantigene, die vom Immunsystem oft als fremd erkannt werden.

Mikrosatelliten-instabile (MSI) Tumoren können spontan entstehen oder als Folge einer erblichen Veranlagung, dem Lynch-Syndrom. Etwa ein Viertel der MSI-Darmtumoren werden durch das Lynch-Syndrom verursacht. Etwa die Hälfte der Betroffenen erkrankt im Laufe des Lebens an Krebs.

Ein Team unter der Leitung von Magnus von Knebel Doeberitz, der eine sowohl am Universitätsklinikum Heidelberg als auch am Deutschen Krebsforschungszentrum angesiedelte Abteilung leitet, konnte in langjährigen Vorarbeiten zeigen, dass bei vielen Patienten mit Lynch-Syndrom identische Mutationen und damit auch identische Neoantigene im Tumor auftreten.

„Wir wollten daher prüfen, ob solche häufig vorkommenden Neoantigene in der Lage sind, als Schutzimpfung das Immunsystem gegen die Tumorzellen zu aktivieren und so zu verhindern, dass Krebs entsteht", sagt Matthias Kloor, der die Forschung zu präventiven Impfungen beim Lynch-Syndrom leitet.

Eine von den Heidelberger Forschern initiierte klinische Studie der Phase I/IIa zu Sicherheit und immunologischer Wirksamkeit einer solchen Impfung wurde bereits am Krankenhaus Nordwest in Frankfurt erfolgreich abgeschlossen[1]. Ob diese Impfung tatsächlich Tumoren verhindern und das Überleben der Patienten verlängern kann, wird man jedoch erst in einigen Jahren beurteilen können.

Doch bereits heute konnte das Team um von Knebel Doeberitz und Kloor einen wichtigen Meilenstein auf dem Weg zur Krebsimpfung erreichen. Mit ihrer aktuellen Arbeit zeigen die Forscher erstmals an einem Tiermodell, dass eine Schutzimpfung mit MSI-typischen Neoantigenen tatsächlich vor Krebs schützen kann. Das Team untersuchte dazu einen Mausstamm, der in Folge eines Defekts der DNA-Reparaturenzyme Darmkrebs entwickelt – vergleichbar mit Menschen, die am Lynch-Syndrom leiden. Die „Lynch-Mäuse" entwickeln ab einem Alter von sechs Monaten Tumoren im Darm, wenige Wochen oder Monate später versterben sie daran.

In Zusammenarbeit mit Steven Lipkin vom Weill Cornell Medical College in New York sowie Kollegen aus weiteren US-amerikanischen Forschungseinrichtungen identifizierte das Heidelberger Team bei den Lynch-Mäusen verschiedene Proteinstrukturen, die als Folge der DNA-Defekte auftreten. Ein spezieller Algorithmus sagte voraus, welche dieser Neoantigene eine starke Immunantwort der Mäuse auslösen können. Für die Versuche wurden schließlich vier Impfpeptide ausgewählt.

Die geimpften Mäuse überlebten im Durchschnitt 351 Tage, ungeimpfte Tiere dagegen nur 263 Tage. Auch die Tumormasse fiel bei den geimpften Tieren deutlich geringer aus. Erhielten die Mäuse zusätzlich zur Impfung das Medikament Naproxen, so steigerte dies den präventiven Effekt der Impfung weiter. Naproxen ist ein Entzündungshemmer und Schmerzmittel, das wie Aspirin zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) gehört. Wirkstoffe aus dieser Gruppe werden bei Patienten mit Lynch-Syndrom bereits in einigen Ländern zur Chemoprävention von Darmkrebs empfohlen.

„Auch in ungeimpften Lynch-Mäusen haben wir gesehen, dass das Immunsystem gegen die vier Neoantigene aktiv ist", erklärt Magnus von Knebel Doeberitz. „Unsere Schutzimpfung verstärkt also eine ohnehin vorhandene natürliche Immunreaktion gegen die Krebszellen."

„Wir konnten zum ersten Mal in einem lebenden Organismus nachweisen, dass eine Impfung mit Neoantigenen vor Krebs schützt", betont Matthias Kloor und ergänzt: „Besonders vielversprechend ist, dass sich Immunschutz und Prävention mit

einem Entzündungshemmer offenbar in ihrer Wirkung ergänzen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Impfung gegen erbliche Krebserkrankungen ein erfolgversprechendes Konzept ist, das wir nun weiter in die klinische Anwendung übertragen wollen."

Die Studie wurden im Wesentlichen durch das National Cancer Institute (NCI) im Rahmen des Cancer Moonshot-Programms finanziert. Gegenwärtig arbeitet das deutsch-amerikanische Team an der Entwicklung eines klinischen Präventionsprogramms für erbliche Tumorerkrankungen.

Originalpublikation:

1) Kloor et al. Clin Cancer Res 2020, 10.1158/1078-0432.CCR-19-3517

Gebert J, Gelincik, Oezcan-Wahlbrink M , Marshall JD, Hernandez-Sanchez A, Urban K , Long M, Cortes E, Tosti E, Katzenmaier EM , Song Y, Elsaadi, Deng N, Vilar E, Fuchs V , Nelius N , Yuan YP, Ahadova A , Sei S, Shoemaker RH, Umar A, Wei L, Liu S, Bork P , Edelmann W, von Knebel Doeberitz M , Lipkin SM, Kloor M: Recurrent frameshift neoantigen vaccine elicits protective immunity with reduced tumor burden and improved overall survival in a Lynch syndrome mouse model Gastroenterology 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.073

Pressemitteilung

26.07.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

DKFZ-Pressestelle
Tel.: +49 (0)6221 42 2854
E-Mail: presse(at)dkfz.de

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)