

Impfung als Therapie

Experimenteller Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs an Mäusen erfolgreich erprobt

Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum haben einen therapeutischen Impfstoff entwickelt, der den durch Humane Papillomviren verursachten Gebärmutterhalskrebs bekämpfen soll. Bei Mäusen ist dies bereits gelungen. Bei der Hälfte der geimpften Nager bildeten sich die Tumoren zurück. Das Ziel ist, einen Impfstoff für Menschen zu entwickeln, die bereits an Krebs oder Krebsvorstufen erkrankt sind und daher nicht mehr von einer Schutzimpfung profitieren.

Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Sie wird durch humane Papillomviren (HPV) verursacht, die die Schleimhautzellen infizieren und unkontrolliert wuchern lassen. Eine Infektion mit HPV kann außerdem zu Analkrebs und Krebserkrankungen im Mund-Rachen-Raum führen. Zum Schutz vor den krebserregenden Viren stehen Impfstoffe zur Verfügung, die eine Infektion verhindern. Diese HPV-Impfung wirkt aber nicht bei Menschen, die bereits mit dem Virus in Kontakt gekommen sind. Darüber hinaus sind die HPV-Impfraten gering. Trotz einer Impfempfehlung der Ständigen Impfkommision – mittlerweile sogar für Jungen – ist in Deutschland weniger als die Hälfte der 17-jährigen Mädchen gegen HPV geimpft.

„Unser Ziel ist es, einen therapeutischen Impfstoff zu entwickeln, mit dem Menschen behandelt werden können, die bereits eine HPV-Infektion und möglicherweise auch schon einen HPV-bedingten Krebs oder Krebsvorstufen haben“, sagt Angelika Riemer vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). „Eine therapeutische Impfung stimuliert das Immunsystem, so dass es sich gegen infizierte oder entartete Zellen wendet und sie abtötet.“

Im Zeitpunkt der Impfung liegt einer der wichtigsten Unterschiede zwischen Schutzimpfung und therapeutischer Impfung: Die Schutzimpfung wirkt nur, wenn sie bereits vor einer Infektion verabreicht wird. Mit einer therapeutischen Impfung lassen sich dagegen bereits bestehende Infektionen und deren Folgen behandeln.

Ein weiterer Unterschied zwischen Schutzimpfung und therapeutischer Impfung zeigt sich an der Reaktion des Immunsystems: Nach einer Schutzimpfung bildet der Körper Antikörper, die ihn vor einer künftigen Infektion mit dem entsprechenden Krankheitserreger schützen. Eine therapeutische Impfung ruft dagegen zytotoxische T-Zellen auf den Plan. Diese Immunzellen sind in der Lage, winzige Molekülstrukturen der Papillomviren, so genannte Epitope, auf der Oberfläche infizierter Zellen oder Krebszellen zu erkennen und die dadurch als verdächtig identifizierten Zellen abzutöten.

Bei Mäusen konnten Riemer und ihre Kollegen bereits zeigen, dass ihr experimenteller therapeutischer Impfstoff gegen durch HPV bedingte Krebserkrankungen wirkt. „Bei der Hälfte der geimpften Mäuse verschwanden die Tumoren vollständig“, berichtet die DKFZ-Forscherin.

Der Impfstoff enthält als wichtigsten Bestandteil die Epitope, die auch der durch HPV verursachte Tumor auf seiner Oberfläche trägt. Nach der Impfung werden diese Proteinstrukturen in die Lymphknoten transportiert. „Das ist besonders effizient, um eine Immunantwort auszulösen, denn dort sind alle Immunzellen vorhanden, die für eine Abwehrreaktion erforderlich sind“, erklärt Riemer.

Entscheidend sind in diesem Fall die zytotoxischen T-Zellen. Kommen sie mit den Epitopen aus dem Impfstoff in Kontakt, ist dies für sie das Signal, den restlichen Körper nach Zellen abzusuchen, die diese Erkennungsmoleküle ebenfalls tragen. Stoßen sie dann auf Krebszellen, die diese HPV-Epitope auf der Oberfläche tragen, töten die zytotoxischen T-Zellen sie ab.

Derzeit befindet sich der therapeutische Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs und andere HPV-bedingte Krebsarten noch in der präklinischen Entwicklungsphase. Um ihn künftig auch bei Menschen einsetzen zu können, gilt es noch einige Hürden zu überwinden. „Die Wirksamkeit der Impfung muss noch besser werden“, sagt Riemer.

Aus der Entwicklung therapeutischer Impfstoffe gegen andere Krebserkrankungen ist bekannt, dass eine Impfung manchmal besser wirkt, wenn sie verschiedene Erkennungsmoleküle enthält. „In unserem ersten Versuch an Mäusen war es dagegen umgekehrt“, berichtet Riemer. Möglicherweise ist es bei HPV-Tumoren besser, nur eines, dafür aber ein richtig gutes Erkennungsmolekül zu verwenden. Das aber können nur weitere Untersuchungen zeigen.“

Sebastian Kruse, Marleen Büchler, Philipp Uhl, Max Sauter, Philipp Scherer, Tammy C.T. Lan, Samantha Zottnick, Alexandra Klevenz, Ruwen Yang, Frank Rösl, Walter Mier & Angelika B. Riemer: Therapeutic vaccination using minimal HPV16 epitopes in a novel MHC-humanized murine HPV tumor model

OncoImmunology 8:1, e1524694, DOI:10.1080/2162402X.2018.1524694

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Originalpublikation:

Sebastian Kruse, Marleen Büchler, Philipp Uhl, Max Sauter, Philipp Scherer, Tammy C.T. Lan, Samantha Zottnick, Alexandra Klevenz, Ruwen Yang, Frank Rösl, Walter Mier & Angelika B. Riemer: Therapeutic vaccination using minimal HPV16 epitopes in a novel MHC-humanized murine HPV tumor model

OncoImmunology 8:1, e1524694, DOI:10.1080/2162402X.2018.1524694