

Power-Impfung gegen Krebs bringt Immunsystem auf Trab

Neue Hoffnung: MHH-Forschende mobilisieren mit einem Zwei-Phasen-Impfschema die Immunabwehr gegen Tumorzellen innerhalb von nur zwei Wochen.

Unsere körpereigene Abwehr räumt nicht nur Bakterien und Viren beiseite, sie kann auch Krebs bekämpfen. Allerdings sind nicht alle Tumorzellen für das Immunsystem gut zu erkennen. Zudem verändern sie sich ständig und tarnen sich, um dem Abwehrsystem zu entkommen. Um Tumorerkrankungen besser und erfolgreicher zu behandeln, setzt die medizinische Forschung auf sogenannte therapeutische Krebsimpfungen. Bei dieser Form der Immuntherapie werden Menschen geimpft, die bereits Krebs haben. Sie funktioniert ähnlich wie Impfungen gegen Krankheitserreger und bringt dem Immunsystem bei, die Tumorzellen an bestimmten typischen Merkmalen – sogenannten Tumorantigenen – wieder selbst zu erkennen und sie abzutöten.

Ein Ansatz ist es, den Krebspatientinnen und -patienten hochspezialisierte Immunzellen zu entnehmen und diese außerhalb des Körpers mit Tumorantigenen zu beladen. Nachdem diese dendritischen Zellen wieder in den Körper zurück injiziert werden, können sie antigenspezifische Immunantworten auslösen und regulieren. Bei einem anderen Ansatz enthält der Impfstoff einer proteinbasierten oder Peptid-Impfung nur das Eiweiß des Tumorantigens oder zumindest Teile davon. Diese synthetische Methode ist schneller, kostengünstiger und weniger aufwändig. Das Problem bei beiden Verfahren: Häufig ist die ausgelöste Immunreaktion eher gering und die Impfung muss häufig wiederholt werden, um die Immunzellen zu aktivieren.

Ein Forschungsteam um Privatdozent (PD) Dr. Thomas Wirth und Dr. Dimitrij Ostroumov aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) hat nun eine neue Power-Impfung entwickelt. Bei dieser therapeutischen Immuntherapie genügen bereits zwei Impfgaben per Spritze unter die Haut, um das Immunsystem innerhalb von nur 14 Tagen effektiv gegen den Tumor zu mobilisieren. Die Arbeit ist in der Fachzeitschrift „Cellular and Molecular Immunology“ veröffentlicht worden.

Impfung verläuft in zwei Phasen

Seit 15 Jahren tüfteln die Forschenden daran, wie sich Krebsimpfungen verbessern lassen. „Der Schlüssel liegt in den dendritischen Zellen“, sagt PD Dr. Wirth. Diese gehören zu den Fresszellen des angeborenen Immunsystems und durchforsten unseren Körper laufend nach Viren, Bakterien oder Tumorzellen. Erkennen sie Strukturen als körperfremd oder andersartig, nehmen sie diese ganz oder teilweise in sich auf, fressen sie also sozusagen. Als antigen-präsentierende Zellen sind sie in der Lage, die Fremdzell-Bestandteile in kürzere Stücke umzuwandeln und diese anschließend als Peptide auf ihrer eigenen Zelloberfläche zu präsentieren. Mit diesen Mini-Eiweißen zeigen sie den spezifischen T-Zellen unseres erworbenen Immunsystems, woran diese die körperfremden Strukturen erkennen können und aktivieren so die zielgerichtete Immunabwehr.

Um dies möglichst schnell und wirkungsvoll zu erreichen, setzten die Forschenden auf ein Impfschema, das in zwei Phasen abläuft: einer Grund- sowie einer Auffrischungsimpfung. Bei solchen heterologen Prime-Boost-Impfstoffen werden dem Organismus zweimal dieselben Antigene in unterschiedlicher Zusammensetzung injiziert. In diesem Fall genügte sogar ein einziges Antigen-Peptid, das spezifisch von den Tumorzellen gebildet wird, um die dendritischen Zellen direkt im

Körper zu aktivieren. Weil das Peptid allein jedoch keine genügend starke Immunantwort auslöst, gaben die Forschenden in beiden Impfphasen jeweils einen sogenannten Agonisten zu, der die Immunzellen im Körper zusätzlich aktiviert. „Für die primäre Immunisierung verpacken wir das Peptid mit dem Immunaktivator in einer Lipidhülle“, erklärt PD Dr. Wirth. So werden die dendritischen Zellen im Körper angetrieben, das Tumorantigen den spezifischen T-Zellen zu zeigen, damit diese den Tumor erkennen und angreifen können. Die für die primäre Immunisierung eingesetzten Liposomen wurden im Rahmen einer Kooperation in den Niederlanden entwickelt. „Beim Boosten eine Woche später fügen wir außerdem noch einen Antikörper hinzu, der als weiterer Stimulator dafür sorgt, dass sich die gegen den Tumor gerichteten T-Zellen ultraschnell vermehren.“

Außergewöhnliche Verstärkung der T-Zell-Reaktion

Getestet wurde das Impfschema in einem Mausmodell für Darmkrebs. Die Wirkung erstaunte selbst die Forschenden. „Wir konnten nach nur zwei Impfungen eine extrem starke Immunantwort beobachten, die für einen kompletten Rückgang des Tumors gesorgt hat“, betont Dr. Ostroumov. „Unsere Experimente zeigen nicht nur, dass die Verwendung von Liposomen als Peptidträger problemlos möglich ist, sondern bestätigen auch die außergewöhnliche Verstärkung der T-Zell-Reaktion durch stimulierende Antikörper im heterologen Impfschema.“ Die schnelle Produktion der Impfstoffe und der frühe Antitumor-Effekt bedeuten für Menschen mit einer Krebserkrankung einen extremen Zeit- und damit auch einen Überlebensvorteil.

Ein weiterer Pluspunkt des Impfschemas: Es ist universell, der Peptid-Baustein kann wie in einem Baukasten ausgetauscht und den jeweiligen Anforderungen neu angepasst werden. „Zum einen können wir das Peptid auf das genetische Profil des Tumors zuschneiden, also personalisierte Impfstoffe produzieren, die auf jeden Patienten und jede Patientin individuell ausgerichtet sind“, sagt PD Dr. Wirth. „Zum anderen muss das Peptid noch nicht einmal zwingend ein Tumorantigen sein, sondern kann auch andere Informationen etwa zur Erkennung von Parasiten, Bakterien oder Viren tragen.“ Bis die Impfung in der Regelversorgung landet, ist der Weg allerdings noch weit. Als nächster Schritt müssten klinische Studien die Wirksamkeit und Sicherheit für die Anwendung beim Menschen nachweisen.

SERVICE:

Die Originalarbeit „Sequential STING and CD40 agonism drives massive expansion of tumor-specific T cells in liposomal peptide vaccines“ finden Sie unter:

<https://www.nature.com/articles/s41423-024-01249-4>