

Wichtiger Schritt hin zu einer individuellen Krebsimmuntherapie

Die Medizin setzt grosse Hoffnungen in die personalisierte Krebsimmuntherapie. Dabei sollen Impfstoffe das Immunsystem dazu anregen, einen Tumor zu bekämpfen. Wissenschaftler der ETH Zürich haben eine Methode entwickelt, mit der sie bestimmen können, welche Moleküle sich für eine patientenspezifische Impfung eignen.

Zellen des körpereigenen Immunsystems können helfen, Tumore zu bekämpfen. So können Onkologen seit einigen Jahren T-Zellen mit Medikamenten – sogenannten Checkpoint-Inhibitoren – dazu anzuregen, Tumorzellen zu eliminieren. Letztes Jahr wurden die beiden Entdecker dieses Therapieansatzes mit dem Medizin-Nobelpreis geehrt.

Während Ärzte mit dieser Methode erste Erfolge erzielen, vor allem beim schwarzen Hautkrebs und einigen anderen Krebsarten, sind Immunologen und Krebsforscher daran, den Ansatz weiterzuentwickeln. Ihnen schwebt eine Impfung vor, dank der sich die krebsabwehrenden T-Zellen im Körper vermehren, womit die Immunabwehr verstärkt würde. Die grosse Frage ist: Welche Moleküle eignen sich als Impfstoff? Forscher der Gruppe von Manfred Kopf, Professor für molekulare Biomedizin, haben nun eine Methode entwickelt, mit der sie solche Moleküle identifizieren können.

Übereinstimmung von Immunzellen und Tumor

Weil sich einerseits Tumore von Patient zu Patient stark unterscheiden und andererseits keine zwei Menschen (ausser eineiigen Zwillingen) dasselbe Immunsystem besitzen, geht es bei einer zukünftigen Krebsimpfung um einen komplexen Ansatz der personalisierten Medizin. Ziel ist, für jeden Patienten einen individuellen Impfstoff zu entwickeln.

Als Impfstoff kommen Bestandteile von Proteinen infrage, sogenannte Peptide, die wegen einer Mutation nur im Tumor vorkommen. Weil T-Zellen spezifisch sind und nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip immer nur genau ein Peptid erkennen, ist eine weitere Voraussetzung, dass der Patient überhaupt T-Zellen besitzt, welche diese Tumorpeptide erkennen. Bevor Ärzte einen Krebspatienten impfen können, muss daher im Labor herausgefunden werden, welche Tumorpeptide von den T-Zellen des Patienten erkannt werden. Nur solche können dann für eine persönliche Impfung verwendet werden. Der Impfstoff soll dann im Körper die T-Zellen aktivieren, welche nur dieses Peptid (und somit Tumorzellen) erkennen. Diese T-Zellen sollen schliesslich den Tumor eliminieren.

Die Methode der ETH-Forscher ermöglicht es, im Labor zu bestimmen, welche T-Zelle welches Peptid erkennt. Bisher war das äusserst schwierig. Dass der Ansatz funktioniert, zeigten die Wissenschaftlern anhand von Tumoren in Mäusen. Als nächstes möchten die Forschenden die Wirksamkeit auch bei menschlichen Tumoren aufzeigen.

Für jeden Patienten ein eigener Satz an Zellen

Kern der neuen Methode ist eine Sammlung von vielen Millionen Reporterzellen, von denen jede einzelne ein anderes Tumorpeptid an der Zelloberfläche zur Schau stellt. Die Reporterzellen sind so gestaltet, dass sie sich grün verfärben, sobald sie in Kontakt mit einer T-Zelle kommen, die das

Tumorpeptid erkennt. Dies ermöglicht den Wissenschaftlern, Peptide zu finden, die von einer T-Zelle erkannt werden. Die Forscher mischen dazu die Reporterzellen-Sammlung mit T-Zellen aus dem Tumor des Patienten, isolieren die grün verfärbten Reporterzellen und identifizieren, was für ein Peptid sie tragen.

Weil jeder Mensch (und jedes Wirbeltier generell) ein individuelles Immunsystem hat und auch Tumore ein individuelles Muster von Mutationen tragen, müssen die Wissenschaftler für jeden Patienten einen Satz Reporterzellen herstellen. «Eine Möglichkeit ist, die genetische Sequenz des Tumors zu bestimmen und mit der Gensequenz gesunder Körperzellen des Patienten zu vergleichen», sagt Kopf. So können die Forscher bestimmen, inwiefern sich der Tumor von gesundem Körpergewebe unterscheidet und dann die genetische Information mit genau diesen tumorspezifischen Unterschieden in die Reporterzellen bringen.

Experimenteller Test

«Andere Wissenschaftler versuchen mithilfe von Computervorhersagen herauszufinden, welche Tumorpeptide sich für eine solche Impfung eignen. Dieser Ansatz ist aber nur so gut wie die verwendeten Algorithmen und diese sind momentan nicht sehr zuverlässig», erklärt Kopf. «Wir haben hingegen einen experimentellen Test, bei dem wir sicher sind, dass die T-Zellen die Peptide eines Patienten erkennen.»

Erste Tests in einem Brustkrebsmodell bei Mäusen zeigten Kopf und seinen Kollegen, dass die Methode funktioniert. In geimpften Mäusen wurde der Tumor tatsächlich vom Immunsystem bekämpft, nicht jedoch in ungeimpften Mäusen, welche die Wissenschaftler zur Kontrolle verwendeten.

Die Wissenschaftler meldeten diese Methode bereits vor fünf Jahren zum Patent an. 2015 gewannen sie damit den Spark-Award der ETH Zürich für die vielversprechendste Erfindung. Die Veröffentlichung der Arbeit im Fachmagazin [Nature Immunology](#) erfolgte dieser Tage.

Für die kommerzielle Weiterentwicklung der Technik gründeten die Wissenschaftler die Firma Tepthera, ein ETH-Spin-off. Das Jungunternehmen plant, die Wirksamkeit des Ansatzes auch mit menschlichen Tumoren aufzuzeigen.

Für Autoimmunkrankheiten ebenso interessant

«Grundsätzlich ist unsere Technik und die personalisierte Impfung gegen alle Arten von Krebs vielversprechend - vor allem in Kombination mit den Checkpoint-Inhibitoren», sagt Kopf. Ausserdem könne die Technologie eingesetzt werden in der Erforschung und Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose oder Diabetes Typ 1.

An Autoimmunerkrankungen leidende Patienten haben ein Immunsystem, das nicht nur wie bei gesunden Menschen körperfremde oder mutierte Zellen bekämpft. Vielmehr greift das Immunsystem von Autoimmunpatienten auch körpereigene Zellen an, wobei bei vielen dieser Krankheiten noch nicht klar ist, gegen welche körpereigenen Moleküle sich die Autoimmunantwort richtet. Dies kann nun mit der neuen Methode erforscht werden. Anders als beim Krebs, wo man mit einer Impfung die Killerzellen anregen möchte, versucht man bei Autoimmunerkrankungen eine Impfung zu entwickeln, welche das Immunsystem dämpft.

Literaturhinweis

Kisielow J, Obermair FJ, Kopf M: Deciphering CD4+ T cell specificity using novel MHC-TCR chimeric receptors. *Nature Immunology*, 11. März 2019, doi: [10.1038/s41590-019-0335-z](https://doi.org/10.1038/s41590-019-0335-z)