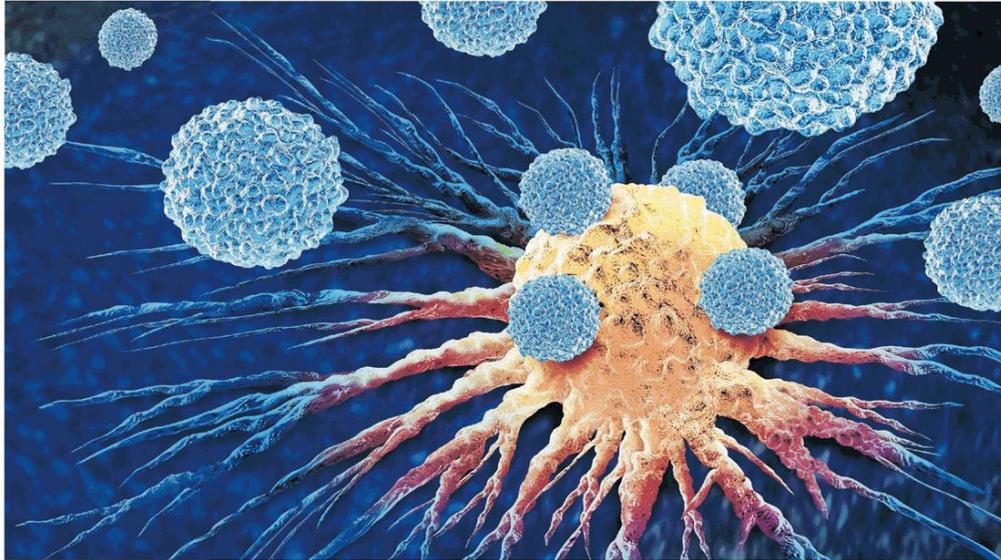


# Die Enttarnung der entarteten Zelle

**Krebsforschung.** Die Immuntherapie hat die Krebstherapie revolutioniert. Sie ist aber kein einheitlicher Ansatz, sondern Überbegriff für mannigfaltige Strategien.



Immuntherapie zielt darauf ab, die körpereigene Abwehr gegen die Krebszellen scharfzumachen, wobei spezifische Merkmale des Tumors genutzt werden. Getty

Images

KATJA HOFFMANN-HAZRATI

Das Immunsystem ist darauf ausgelegt, Krebszellen zu beiseitigen. Eigentlich. Oft aber gelingt es dem Tumor, das Immunsystem auszutricksen. Hier setzt die Immuntherapie an. „Immunmodulierende Substanzen wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind bereits länger im Einsatz“, erklärt der Leiter des Zentrums für Physiologie und Pharmakologie der Med-Uni Wien, Michael Freissmuth. Checkpoints sind Kontrollpunkte an der Oberfläche von Körperzellen, die verhindern, dass das Immunsystem gesunde Zellen angreift. Viele Tumore haben die Fähigkeit, solche Checkpoints auszubilden und das Immunsystem zu täuschen. Checkpoint-Inhibitoren schalten diese Kontrollpunkte gezielt aus, wodurch das Immunsystem die Krebszellen als solche erkennt und attackiert.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind derzeit ausschließlich monoklonale Antikörper. „Im Bereich der monoklonalen Antikörper gibt es viele Neuentwicklungen, zum Beispiel mit zwei spezifischen Bindungsstellen wie zur Behandlung bestimmter Formen des Lungenkrebses oder Antikörper-Toxin-Konjugate“, berichtet

Freissmuth. Bei Letzteren sind Antikörper an eine chemotherapeutische Substanz gekoppelt. Als mögliche neue Option in der Tumorthherapie werden bispezifische T-cell engager (BiTE-Antikörper) diskutiert. Diese verknüpfen Tumorzellen mit den T-Zellen des Immunsystems.

## mRNA-Impfstoffe gegen Krebs?

mRNA-Impfstoffe als potenzielle neue Wunderwaffe gegen Krebs stehen schon seit Jahren im Fokus der Forschung. Mit ihrer Hilfe soll es möglich sein, das Immunsystem auf den Tumor aufmerksam zu machen. Freissmuth zufolge gibt es derzeit noch keine in der Krebstherapie zugelassene mRNA-Impfung. „Ihr Einsatz kann nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.“

Ist eine Therapie neu zugelassen, so steht sie geeigneten Patienten in Österreich in der Regel auch zur Verfügung, wie Freissmuth hervorhebt: „Österreich ist im europaweiten Vergleich eines der Länder, in dem der ‚uptake‘ am raschesten erfolgt.“

Bereits seit 2018 in Europa zugelassen ist die CAR-T-Zell-Therapie. Sie wird bei Krebserkrankungen des Blut- oder Lymphsystems eingesetzt. Dem Patienten wird hierfür Blut entnommen, T-Zellen werden isoliert

und gentechnisch so verändert, dass diese die Tumorzelle erkennen und angreifen können. Die neu entstandenen CAR-T-Zellen werden vermehrt und schließlich dem Patienten mittels Injektion wieder verabreicht. Laut dem Austrian CART Cell Network erschlossen sich so neue Behandlungsmöglichkeiten, auch in beinahe aussichtslosen Fällen. So konnte bei bestimmten schwer zu therapierenden Krebserkrankungen die Zweijahres-Überlebensrate im Vergleich zur Standardtherapie von 20 auf über 40 Prozent verdoppelt werden. Dem gegenüber steht, dass diese neue Therapieform nicht frei von Komplikationen ist. Laut einer aktuellen Studie der Ludwig-Maximilians-Universität München waren über 50 Prozent der Todesfälle nach CAR-T-Zelltherapien auf schwere Infektionen zurückzuführen. „Der Nutzen der CAR-T-Therapie überwiegt die Risiken bei Weitem“, betont jedoch Studienleiter Kai Rejeski. Die Ergebnisse müssten natürlich kontinuierlich verbessert werden.

Der Ursache für eine besorgniserregende, scheinbare Nebenwirkung der CAR-T-Zell-Therapie kamen jüngst Forscher aus Düsseldorf auf die Spur: In seltenen Fällen kam es nach verabreichter Therapie zu einer

Zweitkrebserkrankung. Mittels DNA-Sequenzierung konnte gezeigt werden, dass nicht die Herstellungsprozedur der CAR-T-Zellen für die weitere Krebserkrankung ursächlich war, sondern im Patienten angelegte Mutationen in den Stammzellen. Der Klinikleiter der Hämatologie des Uniklinikums Düsseldorf, Sascha Dietrich, hält im Lichte der entdeckten Mutation ein Screening des Patienten zur individuellen Risikoabwägung für sinnvoll: „In Düsseldorf führen wir dieses Screening nun durch und schauen - auch mit Blick auf das Krankheitsbild und in Absprache mit dem Patienten - inwieweit die CAR-T-Zell-Therapie eine geeignete Behandlungsoption sein kann.“

## Computergestützte Werkzeuge

Francesca Finotello, Forscherin am Institut für Molekularbiologie der Universität Innsbruck, sieht in der Erforschung von Neoantigenen - sich auf der Oberfläche entarteter Zellen neu bildenden Proteinen - einen zentralen Schritt in der Erkennung von Krebsimmunität: „Dazu besteht ein zunehmender Bedarf an neuen computergestützten Instrumenten zur Identifizierung von sogenannten nicht kanonischen Neoantigenen.“ Diese entstünden durch andere

krebsspezifische Aberrationen als Tumormutationen, können aber auch vom Immunsystem als „nicht selbst“ erkannt werden. Finotello: „Vor Kurzem haben wir ein computergestütztes Tool namens NovumRNA entwickelt, das nicht kanonische Neoantigene aus den Sequenzierungsdaten von Patienten vorhersagt.“ Mithilfe der Analyse von Daten aus Darmkrebs und Glioblastom konnte gezeigt werden, wie NovumRNA zur Identifizierung neuer therapeutischer Ziele bei schwer behandelbaren Krebsarten und zur Ermittlung innovativer Medikamente für die Immuntherapie eingesetzt werden kann. „Diese Methoden und Erkenntnisse können dazu beitragen, Reichweite und Wirksamkeit der Krebsimmuntherapie signifikant zu erhöhen“, so Finotello.

Die zelluläre Zusammensetzung und Organisation der Mikroumgebung des Tumors stehen ebenfalls auf Finotellos Forschungsagenda: „Derzeit werden Methoden der Bioinformatik und KI entwickelt, um alle Aspekte der Tumormikroumgebung zu erfassen und ganzheitliche Modelle der Krebsimmunität abzuleiten, die das Ansprechen der Patienten auf eine Immuntherapie präzise vorhersagen können.“