

Impfstoffe gegen Krebs

Mit der Zulassung der ersten Impfstoffe gegen HPV (humane Papillomviren) und der Vermarktung als „Impfung gegen Krebs“ ist die Immuntherapie von Tumoren ins Blickfeld einer breiteren Öffentlichkeit gerückt worden. Dieser Artikel soll einen Überblick über derzeit verfügbare aktive und passive Immunisierungen geben.

Historische Entwicklung

Die Idee, das Immunsystem derart zu aktivieren, dass maligne Tumoren erkannt und entweder verhindert oder zerstört werden, ist nicht neu. Erste Versuche einer prophylaktischen Immunisierung gegen Krebs gab es bereits 1777, als der Leibarzt des Herzogs von Kent sich selbst mit Tumorgewebe impfte, um einer späteren Krebsentwicklung vorzubeugen. Der erste Bericht über eine versuchte therapeutische Krebsimpfung stammt aus dem Jahr 1808. Damals injizierte sich der Arzt von Ludwig dem XVII (vergeblich) mit Brustkrebs, in der Hoffnung, sich damit von einem Weichteilsarkom zu heilen¹.

Die erste erfolgreiche Immuntherapie vom Krebs gelang 1891 am Memorial Sloan Kettering Cancer Institute in New York, als William Coley mittels einer Bakterienpräparation (den sogenannten „Coley's toxins“) eine starke Entzündungsreaktion in Tumoren auslöste, die immerhin zu einer 10%igen Heilungsrate führte².

Mit fortschreitendem Wissen über das Immunsystem und seine Komponenten entwickelten sich Theorien über die spezifischen Interaktionen zwischen der Abwehr und malignen Zellen. Schon 1909 postulierte Paul Ehrlich, dass eine der Funktionen des Immunsystems die ständige Bekämpfung von neu entstehenden Tumoren sei³. Diese Idee wurde 1957 von Lewis Thomas und Sir MacFarlane Burnet in der *Tumor Immunosurveillance Theory* formuliert⁴. Parallel zu dieser vorherrschenden wissenschaftlichen Meinung wurden auch Versuche, das Immunsystem gezielt zur Tumorbekämpfung einzusetzen, intensiviert. Als 1975 die Produktion von monoklonalen Antikörpern entwickelt

wurde⁵, und erste Erfolge in der Behandlung des malignen Melanoms damit erzielt wurden⁶, glaubte man, knapp vor dem entscheidenden Durchbruch in der Krebstherapie zu stehen. Leider war den ersten Antikörpertherapien, die noch mit murinen monoklonalen Antikörpern durchgeführt wurden, kein bleibender Erfolg beschieden. Das Feld verlagerte sich auf die Erforschung von T-Zellen und T-Zell-Therapien, da diese inzwischen als die zellulären zytotoxischen Effektoren der *Immunosurveillance* erkannt worden waren. Da T-Zell-Immunologie aber wesentlich komplizierter als humorale Immunologie ist (siehe unten, *Therapeutische Immunisierungen*), stellten sich auch hier keine schnellen Erfolge ein. Zusätzlich war die *Immunosurveillance Theory* inzwischen in Verruf geraten, weil sie in einigen Tiermodellen nicht nachvollzogen werden konnte, und andere Beobachtungen zeigten, dass gewisse Immunreaktionen das Krebswachstum verstärken oder sogar auslösen können. Diese neuen Erkenntnisse wurden in der derzeit aktuellen *Cancer Immunoediting*-Theorie integriert⁷. Diese besagt, dass ein neu entstehender Tumor entweder sofort vom Immunsystem eliminiert wird (*Elimination*, entspricht der *Immunosurveillance*), oder aber eine Zeitlang in Schach gehalten (subklinisch, *Equilibrium*). Während dieser Zeit können die malignen Zellen mutieren, sodass schlussendlich ein Tumor entsteht, der vom Immunsystem nicht mehr kontrolliert werden kann (*Tumor Escape*).

Heutige Immuntherapien gegen Krebs versuchen, die vielfachen Interaktionen zwischen dem Immunsystem und Tumoren zu berücksichtigen. Sie zielen nicht mehr auf eine allgemeine starke Entzün-

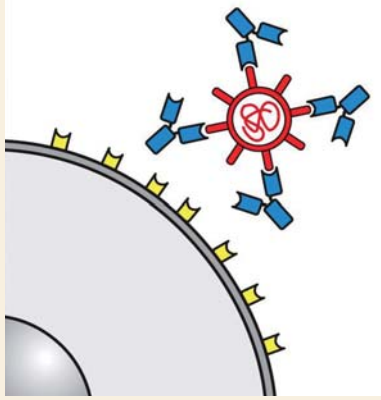


Priv.-Doz. DDr. Angelika Riemer
Klinische Abteilung für Allgemeine Dermatologie, Universitätsklinik für Dermatologie, Wien
angelika.riemer@meduniwien.ac.at

dungsreaktion ab, und sind nicht mehr breit gegen ganze Tumorarten gerichtet, sondern vielmehr sehr spezifisch gegen bestimmte Antigene auf verschiedensten Zielzellen. Zusätzlich werden beide Arme des Immunsystems, also sowohl Antikörper als auch Effektorzellen, für therapeutische Zwecke herangezogen.

Prophylaktische Immunisierungen

Der Durchbruch für die Entwicklung von prophylaktischen Krebsimpfstoffen war die Erkenntnis, dass manche Tumoren durch Infektionen ausgelöst werden können. Lange umstritten und negiert, ist heute die infektiöse Genese von circa 20% der globalen Tumorprävalenz allgemein anerkannt⁸. Die gesicherten Beispiele sind *Helicobacter pylori*-bedingter Magenkrebs, *Schistosoma hematobium*-bedingter Blasenkrebs, *Opisthorchis viverrini*- und *Clonorchis sinensis*-bedingte Cholangiokarzinome und Hepatozelluläre Karzinome. Die größte Gruppe infektiös bedingter Tumore ist allerdings viralen Ursprungs⁹. Epstein-Barr Virus



Modifiziert aus: Janeway, Travers, Walport, Shlomchik: Immunobiology: The Immune System in Health & Disease. 6th Edition. Garland Science Publishing, 2005.

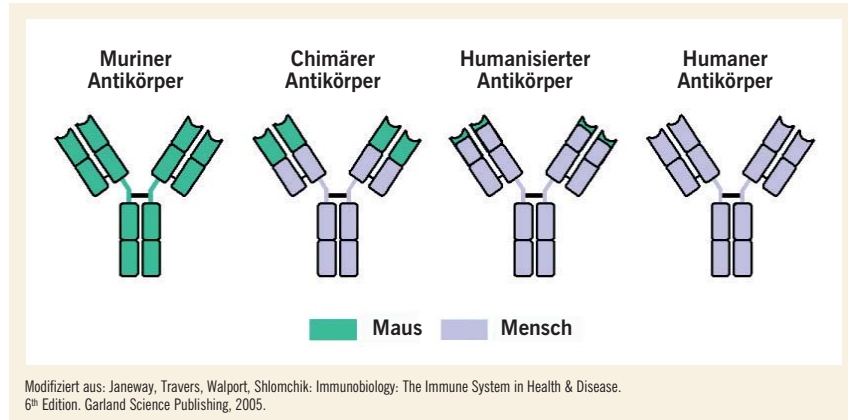
Abb. 1: Wirkmechanismus neutralisierender Antikörper

(EBV)-Infektionen können zu Burkitt-Lymphom und Nasopharyngealkarzinom führen, Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) zum Hepatozellulären Karzinom (HCC), das humane Herpesvirus 8 (HHV-8) in Immunsupprimierten zum Kaposi-Sarkom, das humane T-Zell Leukämie Virus Typ 1 (HTLV-1) zu Leukämien, und natürlich die verschiedenen Hochrisiko-Stämme des humanen Papillomvirus (HPV) zum Gebärmutterhalskrebs, aber auch zu analen, penilen, vulvovaginalen und bestimmten oropharyngealen Karzinomen. Die jüngste Entdeckung ist das Merkelzell-Polyomvirus, das zum Merkelzell-Karzinom führen kann.

Obwohl also Bakterien, Parasiten und Viren karzinogen wirken können, gibt es derzeit nur gegen zwei viral bedingte Krebsarten prophylaktische Impfstoffe.

HBV-Impfung: Der erste erfolgreiche Krebsimpfstoff ist hier nicht die HPV-Impfung, sondern die HBV-Impfung. Der Zusammenhang zwischen chronischer HBV-Infektion und der Entwicklung von HCC wurde 1975 entdeckt¹⁰. Bereits 1976 stand der erste HBV Impfstoff zur Verfügung, und der *proof-of-principle*, dass eine Impfung ein bestimmtes Karzinom verhindern kann, wurde mit der Einführung einer allgemeinen HBV-Impfung an alle Neugeborenen in Taiwan erbracht, was zu einer messbaren Verringerung der Inzidenz von HCC führte¹¹.

HPV-Impfstoff: Der erste Impfstoff, der explizit dazu entwickelt wurde, Krebs zu verhindern, ist der HPV-Impfstoff (da der HBV-Impfstoff ja auch Hepatitis verhindert, aber eine HPV-Infektion keine Krank-



Modifiziert aus: Janeway, Travers, Walport, Shlomchik: Immunobiology: The Immune System in Health & Disease. 6th Edition. Garland Science Publishing, 2005.

Abb. 2: Verschiedene Formen monoklonaler Antikörper

heit im herkömmlichen Sinn auslöst). Harald zu Hausen postulierte bereits 1974, dass HPV das ätiologische Agens für Gebärmutterhalskrebs sein könnte¹², und seine Gruppe konnte dies 1983/84 beweisen¹³⁻¹⁵. Heute ist belegt, dass nahezu (und wahrscheinlich) alle Fälle von Cervixkarzinomen durch HPV ausgelöst werden, sowie etliche andere anogenitale Karzinome und bestimmte oropharyngeale Karzinome, vor allem Plattenepithelkarzinome der Tonsillen. Insgesamt wird die Anzahl der durch HPV bedingten Tumoren auf über 500.000 pro Jahr geschätzt¹⁶. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die zur Verfügung stehenden Impfstoffe (Gardasil®, Cervarix®) rein prophylaktisch wirken, also eine Infektion mit den enthaltenen HPV-Stämmen verhindern. Für Patienten, die bereits mit HPV infiziert sind, ist die Impfung wirkungslos. Das liegt daran, dass durch die Impfung neutralisierende Antikörper induziert werden, die die Viruspartikel binden, bevor diese ihre Zielzelle erreichen können (Abb. 1). Wenn bereits eine Infektion vorliegt, ist das Virus intrazellulär, kann also durch Antikörper nicht mehr erreicht werden.

Therapeutische Immunisierungen

Im Gegensatz zu prophylaktischen Impfstoffen, die eine Infektion vorbeugend verhindern, zielen therapeutische Immunisierungen darauf ab, eine etablierte Krankheit mittels Immunmechanismen zu eliminieren. Dabei kann zwischen passiver und aktiver Immunisierung unterschieden werden.

Passive Immunisierung: Infusion von monoklonalen Antikörpern

Bei einer passiven Immunisierung werden dem Patienten/der Patientin fertige Effekt-

ormoleküle oder -zellen verabreicht. Das sind in der Regel monoklonale Antikörper, oder (nur in experimentellen Stadien) aktivierte T-Zellen. Es kommt dabei nicht zu einer patienteneigenen Immunantwort, und auch nicht zur Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses. Passive Immunisierungen müssen daher wiederholt verabreicht werden.

Der erste monoklonale Antikörper, der zur Therapie einer malignen Erkrankung zugelassen wurde, war Rituximab (MabThera®, Rituxan®, 1997). Das Zielmolekül ist CD20, ein B-Zell-Oberflächenmolekül. Rituximab wird in der Therapie von B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) verwendet. Gegen CD20 sind auch noch zwei weitere monoklonale Antikörper gerichtet (Ibritumomab-Tiuxetan: Zevalin®, 2002; Tositumomab: Bexxar®, 2003), die allerdings zusätzlich radioaktiv markiert sind. Für hämatologische Erkrankungen gibt es weiters noch Alemtuzumab (Campath®, 2001), gerichtet gegen CD52, ein Antigen auf T- und B-Zellen und zugelassen für die Therapie der Chronisch Lymphatischen Leukämie; sowie das Immunotoxin Gemtuzumab-Ozogamicin (Mylotarg®, 2000), gerichtet gegen CD33, und zugelassen für die Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie.

Der erste monoklonale Antikörper, der für die Therapie eines soliden Tumors zugelassen wurde, war Trastuzumab (Herceptin®, 1998) gegen eine bestimmte Form von Brustkrebs, nämlich die, die das Zielantigen Her-2/neu überexprimiert. Her-2/neu ist ein Wachstumsrezeptor aus der Familie des *epidermal growth factor receptors* (EGFR). Die einzigen weiteren monoklonalen Antikörper, die gegen ein Zielantigen auf Tumorzellen zugelassen sind, richten sich gegen EGFR (Cetuximab: Erbitux®, 2004; Panitumumab: Vectibix®, 2006), und werden in der Therapie des Kolorektalkarzi-

noms und von HNO-Tumoren (Cetuximab) eingesetzt.

Ein weiterer zugelassener monoklonaler Antikörper, Bevacizumab (Avastin®, 2004) richtet sich nicht gegen ein Tumorantigen, sondern gegen den *vascular endothelial growth factor* (VEGF), und bekämpft das Tumorwachstum indem er die Blutversorgung des Tumors inhibiert. Bevacizumab wird beim Kolorektalkarzinom, dem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs, und bei fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt.

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern als humane Therapeutika wurde erst mit der Weiterentwicklung der ursprünglichen voll-murinen Antikörper zu erst chimären (nur die variablen Domänen des Antikörpermoleküls murin; Endung –ximab), dann humanisierten (nur mehr die Antigen-bindenden Enden murin; Endung –zumab), und schließlich voll-humanen monoklonalen Antikörpern (Endung: –umab) möglich (Abb. 2).

Die Wirkmechanismen von anti-Tumor-Antikörpern reichen von schlichter Erkennung und Markierung der Zielzelle für weitere Immunattacken (Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität, ADCC; Komplement-vermittelte Zytotoxizität, CDC; z.B. Rituximab, Alemtuzumab), über Transport eines zytotoxischen Agens (radioaktive Konjugate, Immunotoxine), bis zur zusätzlichen Blockade von Rezeptormolekülen und deren Funktionen (Trastuzumab, Cetuximab, Panitumumab).

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern hat die Prognose etlicher Tumor-erkrankungen deutlich verbessert. Sie sind derzeit die am weitesten verbreitete Form von Immuntherapie gegen Krebs, und am nächsten am Ziel, dass sich die Immuntherapie gesetzt hat: hochspezifisch gegen die malignen Zellen zu wirken, mit minimalen Effekten gegenüber anderen Geweben.

Aktive Immunisierung: „Impfung“ gegen Krebs

Eine aktive Immunisierung, die „echte Impfung“, führt zu einer Immunantwort gegen das verabreichte Antigen, und zur

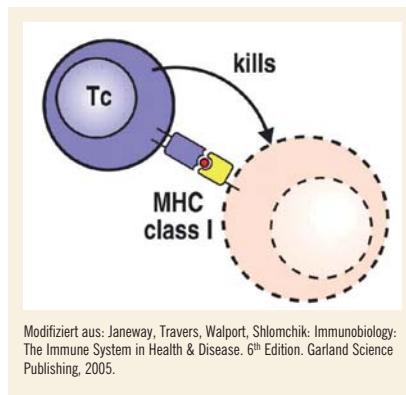


Abb. 3: Zielzellerkennung durch eine zytotoxische T-Zelle

Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses. Sie stellt damit den Idealfall einer immunologischen Intervention dar. Im prophylaktischen Setting sind aktive Immunisierungen Standard – andererseits gibt es noch keine einzige zugelassene aktive therapeutische Krebsimpfung. Das Hauptproblem bei der Entwicklung einer aktiven Immunisierung gegen Tumoren ist, dass das Immunsystem den Tumor als körpereigen erkennt, und daher mit immunologischer Toleranz reagiert. Für eine erfolgreiche therapeutische Impfung muss diese Toleranz gebrochen werden. Zusätzlich hat ein etablierter Tumor gemäß der oben beschriebenen *Immunoediting*-Theorie bereits länger Kontakt mit dem Immunsystem gehabt, und einen Immunattacken vermeidenden Phänotyp entwickelt. Typische *Escape*-Mechanismen sind niedrige Antigenexpression, niedrige MHC-Expression, oder Verminderung von Adhäsionsmolekülen oder Komponenten der *Antigen Processing Machinery* in Krebszellen. Zusätzlich sezernieren viele Tumoren lokal immun-supprimierende Faktoren, oder induzieren regulatorische T-Zellen (T regs), die die zytotoxischen T-Zellen hemmen. Ein weiteres Problem ist, dass Krebszellen der vorherrschenden wissenschaftlichen Meinung nach am besten mit zytotoxischen Immunzellen bekämpft werden, und die Generierung einer zellulären Immunantwort wesentlich komplexer ist, als die einer Antikörperantwort. Zytotoxische T-Zellen erkennen nur Antigene, die in Peptidform durch HLA-Moleküle (MHC class I) präsentiert werden. Peptidimpf-

stoffe müssten daher für jeden Menschen individuell entsprechend seines HLA-Typs formuliert werden. Impfstoffe, die mit ganzen Antigenen arbeiten, müssen sicherstellen, dass das Antigen auch von professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) aufgenommen wird, da eine Präsentation durch andere Zellen Toleranz induziert. Daher gibt es Ansätze, das Antigen gleich mit den APCs, nämlich Dendritischen Zellen (DCs), zu verabreichen. Dafür müssen allerdings wieder patienteneigene DCs verwendet werden.

Trotz aller dieser intrinsischen Schwierigkeiten ist die Krebsimpfstoffentwicklung ein sehr aktives Feld. Die Berichte über erfolgreiche Impfvorsuche nehmen zu, und das US National Cancer Institute hat erst kürzlich (September 2009) eine Liste der vielversprechendsten Tumorantigene veröffentlicht¹⁷, mit dem Ziel, die weltweiten Forschungsprojekte zu fokussieren. Mit zunehmendem Wissen über Tumorantigene, Escape-Mechanismen und optimale Impfstoffformulierung ist die baldige Entwicklung eines aktiven therapeutischen Krebsimpfstoffs eine realistische Prognose. ■

Literatur

- 1 Ichim, C.V., Revisiting immunosurveillance and immunostimulation: Implications for cancer immunotherapy. *J Transl Med*, 2005. 3(1): p. 8.
- 2 Coley, W.B., The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of Erysipelas, with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893. 105: p. 487-511.
- 3 Ehrlich, P., Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, 1909: p. 117-164.
- 4 Burnet, M., Cancer: a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J*, 1957. 1(5022): p. 779-86.
- 5 Köhler, G. and C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975. 256(5517): p. 495-7.
- 6 Houghton, A.N., et al., Mouse monoclonal IgG3 antibody detecting GD3 ganglioside: a phase I trial in patients with malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. 82(4): p. 1242-6.
- 7 Dunn, G.P., et al., Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*, 2002. 3(11): p. 991-8.
- 8 zur Hausen, H., The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology*, 2009. 392(1): p. 1-10.
- 9 Javier, R.T. and J.S. Butel, The history of tumor virology. *Cancer Res*, 2008. 68(19): p. 7693-706.
- 10 Blumberg, B.S., et al., The relation of infection with the hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. *Am J Pathol*, 1975. 81(3): p. 669-82.
- 11 Chang, M.H., et al., Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 1997. 336(26): p. 1855-9.
- 12 zur Hausen, H., et al., Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*, 1974. 13(5): p. 650-6.
- 13 Durst, M., et al., A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983. 80(12): p. 3812-5.
- 14 Boshart, M., et al., A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J*, 1984. 3(5): p. 1151-7.
- 15 Gissmann, L., et al., Presence of human papillomavirus in genital tumors. *J Invest Dermatol*, 1984. 83(1 Suppl): p. 26s-28s.
- 16 Frazer, I.H., D.R. Lowy, and J.T. Schiller, Prevention of cancer through immunization: Prospects and challenges for the 21st century. *Eur J Immunol*, 2007. 37 Suppl 1: p. S148-55.
- 17 Cheever, M.A., et al., The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(17): p. 5323-37.