

Therapeutische Impfung gegen Krebs Salzburg treibt die Forschung voran

Je genauer bösartige Tumorzellen erkannt werden, desto besser kann das Immunsystem darauf reagieren. Am Universitätsklinikum Salzburg soll jetzt das neueste Analyseverfahren dafür installiert werden.

JOSEF BRUCKMOSER

SALZBURG. Tumorzellen haben eine Eigenschaft, die sie besonders gefährlich macht: Sie mutieren, das heißt, sie verändern sich. Sobald das Immunsystem sie erkannt hat und bekämpfen kann, verwandeln sie sich und werden dadurch für die Abwehrzellen neuerlich zum unsichtbaren Feind.

Genau an dieser Stelle setzen die Forschungen ein, die auf eine wesentliche Verbesserung der sogenannten Immuntherapie gegen Krebs zielen. Diese Therapie versucht, die T-Zellen des Immunsystems gegen die jeweils neuen Tumorzellen „scharf“ zu machen. Ein Hotspot solcher Studien ist die Salzburger Universitätsklinik für Innere Medizin III mit Vorstand Richard Greil und dem dazugehörigen Labor für Immunologische und Molekulare Krebsforschung (LIMCR).

Im Kern der Sache geht es darum, die T-Zellen des Immunsystems auf jeweils neue Veränderungen der Tumorzellen anzusetzen. „Die Abwehrzellen des Immunsystems erkennen diese Mutationen nicht oder nicht ausreichend. Daher versuchen wir die T-Zellen so zu erziehen, dass sie die sich verändernden Tumorzellen erkennen und zerstören können“, erläutert Greil.

Eine Schwierigkeit ist dabei, dass das Immunsystem vom Tumor aktiv abgeschaltet bzw. lahmgelegt wird. Dabei benutzt der Tumor Mechanismen, mit denen in der Auseinandersetzung des Immunsystems vor allem mit Virusinfektionen im Sinne einer Selbstbegrenzung die Intensität der Immunreaktion begrenzt wird. Dieses Herunterfahren der Immunabwehr ist vom Körper durchaus gut gemeint. Denn wenn

„Das Immunsystem muss sich ständig an mutierte Tumorzellen anpassen.“

Richard Greil, Klinikvorstand

das Immunsystem feststellt, dass ein Virus nicht eliminieren kann, steht es vor einem Dilemma: Es muss entweder die „Dosis“ der Abwehr erhöhen und damit riskieren, dass nicht nur die virusinfizierten Zellen getroffen werden, sondern ganze Organe geschädigt oder zerstört werden können. Oder es muss auf Toleranz schalten und die Abwehr zurückfahren, um zumindest die Organe zu schonen – mit der unerwünschten Wirkung, dass die Erreger nicht eliminiert werden können und eine chronische Infektion entsteht, in der die Immunabwehr die Virusinfektion toleriert. Tumorzellen nutzen diese Achillesferse der Selbstbegrenzung der Immunabwehr und erzeugen über vielfältige Mechanismen eine Toleranz der Tumorzellen und zum Teil sogar eine Unterstützung des Tumorzellwachstums durch Immunzellen.

Die Immuntherapie kann nun als eine therapeutische Impfung gegen Krebs mit dem Ziel der Aufhebung dieser Toleranz verstanden werden. Wie bei einer herkömmlichen vorbeugenden Impfung gegen eine Infektion sollen neue Tumorantigene,



Das Team des Forschungslabors an der Universitätsklinik für Innere Medizin III an den Salzburger Landeskliniken.

BILDER: SN/MARCO RIEBLER (3)

die aus den Mutationen der Erbinformation zu Krebsgenen stammen, den T-Zellen so angeboten werden, dass das Immunsystem nun selektiv Tumorzellen erkennen kann, ohne gegen das normale Gewebe zu reagieren. Dies geschieht durch bestimmte klassische zytostatische Medikamente oder Viren, die sich nach Injektion in den Tumor anschließend in den mutierten Tumorzellen vermehren, die Tumorzellen zerstören und dabei zusätzlich eine Entzündungsreaktion auslösen. Diese Reaktion ahmt den Effekt unterstützender Substanzen nach, die in Impfstoffen gegen Infektionen zur Verstärkung der Immunantwort gegen Erreger eingesetzt werden.

Auch synthetisch hergestellte Impfstoffe, die exakt für die spezifischen Abwehrzellen des einzelnen Patienten hergestellt werden, oder abgetötete Tumorzellen können als Impfstoffe eingesetzt werden. In einem zweiten Schritt werden Abwehrzellen durch Medikamente so erzogen, dass eine massive Verbreiterung der Reaktion gegen den Tumor erfolgt, also mehr Krebsgene und insbesondere neu auftretende Mutationen durch das lernfähige Immunsystem besser erkannt werden können.

„Zu Hilfe kommt uns dabei jener Teil des Immunsystems, der enorm anpassungsfähig ist“, sagt Klinikvorstand Greil. „Dieses adaptive Immunsystem hat von Natur aus die Fähigkeit und die Aufgabe, sich an ein Ziel anzupassen, das sich ständig verändert. Die Therapie besteht darin, diesen Teil des Immunsystems zu aktivieren und bei seiner notwendigen Anpassung an mutierte Krebszellen zu unterstützen.“

Das funktioniert naturgemäß umso besser – und vor allem für den Körper und seine Organe schonender –, je genauer die tatsächlich gefährlichen Tumorzellen identifiziert werden können. Denn nur

dann kann das Immunsystem ganz gezielt zuschlagen, ohne zu viel gesundes Gewebe zu schädigen.

Diese Erkennung der Tumorzellen durch die Aufhebung der Tarnung genügt aber nicht für den klinischen Erfolg. Daher werden sehr rasch Medikamente entwickelt, die die Lahmlegung der T-Zellen durch den Tumor aufheben können und mit den Mechanismen besserer Erkennung zusammenwirken. Im dritten Schritt braucht es Medikamente, mit denen die nun scharfen Abwehrzellen auch in das Tumorgewebe einwandern können. Damit werden aus immunologisch „kalten“ sogenannte „heiße“ Tumoren.

„Wir spannen damit den Bogen von der gezielten Grundlagenforschung über translationale Forschungsprojekte bis zu jenen klinischen Studien, in denen die neuesten Ergebnisse unmittelbar den Patientinnen und Patienten zugute kommen“, unterstreicht Greil im SN-Gespräch. „Die Grundlage dafür sind Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die sowohl in der Klinik tätig sind, direkt am Patientenbett, als auch eine naturwissenschaftliche Ausbildung haben.“ Anders gesagt: Biologinnen und Biologen, die an solchen Forschungsprojekten mitarbeiten, müssen Verständnis für den klinischen Alltag haben, und

die beteiligten Ärztinnen und Ärzte müssen ein Grundwissen über biologische Vorgänge mitbringen und entwickeln.

Die Mediziner und Biologen der Universitätsklinik arbeiten daher engstens mit den Naturwissenschaftlerinnen der Paris-Lodron-Universität Salzburg im Cancer Cluster Salzburg zusammen, um die gemeinsamen Ressourcen für das Projekt zu bündeln. Die Naturwissenschaften untersuchen vor allem, wie Tumorzellen und die T-Zellen des Immunsystems zusammenspielen – oder eben nicht – und wie das Immunsystem entsprechend stimuliert werden kann.

Daten & Fakten: Spendenaktion für Forschungsgerät

Das Um und Auf einer besseren Immuntherapie ist die genaue Identifizierung der Krebszellen. Vor allem geht es darum zu erkennen, welche sich nur langsam entwickeln und daher – relativ – ungefährlich sind und welche die tatsächlich bösartigen sind.

Diese Analyse der Tumorzellen auf ihre Bösartigkeit hin erfolgt derzeit durch Eiweißsonden, die mit unterschiedlichen fluoreszierenden Farbstoffen markiert sind. Das Problem ist, dass nur gut ein Dutzend solcher Farbstoffe zur Verfügung steht und diese sich zudem teilweise überlappen. Das schränkt die Unterscheidung der Tumorzellen – welche sind nur chronisch, welche akut bösartig – und die Charakterisierung der Abwehrzellen und ihrer Defekte stark ein.

Die neueste, naturgemäß auch teure Lösung ist die, dass anstatt der fluoreszierenden Farbstoffe seltene Erden eingesetzt



Laborleiterin Tanja Hartmann (l.) und Klinikvorstand Richard Greil im Labor.



werden. Mit dieser neuartigen Massenzymetrie lassen sich anstatt eines Dutzends bis zu 50 verschiedene Oberflächenmoleküle gleichzeitig nachweisen und quantifizieren. Damit wird die Unterscheidung der Zellen und ihres Zusammenspiels um ein Vielfaches genauer. Das ist eine entscheidende Unterstützung des Immunsystems bei der Zielerkennung.

An der III. Medizinischen Universitätsklinik/Salzburg Cancer Research Institute (SCRI) soll jetzt das neueste Gerät für diese Identifizierung und Klassifikation von Tumorzellen installiert werden. Dieses so-

genannte CyTOF wurde von der Universität Stanford entwickelt und kostet rund eine Million Euro.

Das Anliegen von Klinikvorstand Richard Greil ist es, durch diese Investition den internationalen Status der Krebsforschung am Standort Salzburg zu sichern und weiter auszubauen. „Wenn wir nicht vormit dabei sind, besteht die Gefahr, dass immer mehr Forschungsmittel aus Salzburg abfließen“, sagt Greil.

Spendenkonto für das CyTOF-Gerät: Empfänger: SCRI-LIMCR Gemeinnützige GmbH, IBAN: AT69 2040 4011 0011 0056