

Impfen gegen den Krebs

Ribonukleinsäuren sind die neue Hoffnung in der Tumormedizin. Sie können für jeden Patienten individuell zugeschnitten werden.

Von Sonja Kastilan

Wierzehn Achtausender gibt es. Reinhold Messner hat als Erster alle erobert und etliche Gipfel mehr. Ob Himalaja, Alpen oder Arktis: der mittlerweile 73-Jährige kennt sich mit Extremen aus, weiß, was Risiken bedeuten, hat nicht nur einmal an der Grenze zwischen Leben und Tod gestanden, aber seine Ziele trotzdem beharrlich verfolgt. Bergsteiger und Manager suchen deshalb seinen Rat. Nun sogar Grundlagenforscher, Ärzte und Start-up-Unternehmer. Sie erhoffen sich Inspiration, wenn Reinhold Messner auf der 5. internationalen „mRNA Health Conference“ Anfang November in Berlin erzählen wird, wie sich Berge versetzen lassen.

Allein die Tatsache, dass dieses Treffen mit Messners „Moving Mountains“ beginnen soll und erst danach „Cracking the Epi-transcriptome“ auf dem Programm steht, zeugt davon, dass die Branche im Aufbruch ist. Der Sprung vom Labor in die Klinik und auf den Pharmamarkt steht an. Wenn sich die Erfolge der ersten klinischen Tests in den nächsten Studien bestätigen lassen, darf die Medizin bald auf eine neue Art der Behandlung und Prophylaxe hoffen.

„Bisher dominierten Antikörper und „small molecules“, nun nimmt man Ribonukleinsäure (RNA) als Arzneimittel wahr, und es fließen mehr Investitionen“, sagt Jörg Vogel, der auf der Konferenz als Gründungsdirektor das neue Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung vorstellen wird, das in Würzburg gerade im Entstehen ist. Mit seinen Kollegen will er die akademische Seite vertreten in diesem Bereich, dessen Boom von den Errungenschaften der jüngsten Vergangenheit profitiert. Mehrere Nobelpreise pflasterten den Weg: „Entdeckungen, wie die der RNA-Interferenz, förderten das Forschungsfeld, zudem gelingt die Synthese von RNA inzwischen einfacher“, erklärt Vogel, warum das Potential vergleichsweise spät erkundet wird. Dabei hat RNA gegenüber anderen Substanzklassen einige Vorteile zu bieten, so sind die Präparate recht stabil, lassen sich womöglich „in der Hosentasche nach Afrika tragen“, auf die oft mühevollen Kühlketten könnte verzichtet werden.

Vom Gen auf dem DNA-Strang zum Eiweißmolekül: Seit Jahrmillionen nutzen Organismen bewährte Prozesse zur Proteinbildung. Diesen universellen Reigen aus Transkription, Translation und entsprechenden Synthesen will man in Zukunft direkt für die Medizin nutzen. Was bisher aufwendig und teuer unter komplexen Industrieanlagen hergestellt werden muss, produziert der Körper in seinen Zellen dann schlicht selbst. Impfstoffe zum Beispiel. Oder Krebsmedikamente. Man muss nur die Vorlage für die gewünschten Proteine spritzen, und zwar in Form von Ribonukleinsäuren als „messenger“, kurz mRNA. So lautet jedenfalls die einfache wie überzeugende Idee, seit man weiß, dass fremde genetische Blaupausen in den Zellen nicht sofort zerlegt, sondern durchaus abgelesen werden. Wenn sie am richtigen Ort landen.

Diese molekularen Botschaften gilt es nun sorgfältig zu entwickeln und in ein pharmakologisch brauchbares Format zu packen. Damit beschäftigen sich Forscher bereits. Wer und wo, das lässt sich beispielsweise an den Sponsoren der Berliner Konferenz im November ablesen. Drei Biotech-Firmen stehen an oberster Stelle. Die im amerikanischen Cambridge angesiedelte Moderna Therapeutics etwa, die 2011 die Arbeit aufnahm und durch eine geeignete Impfung der Infektion mit Zika-Viren, aber auch Influenza und Chikungunya vorbeugen möchte; eine Immuntherapie gegen Tumoren wird derzeit in einer Phase-I-Studie am Menschen erprobt.

Ähnliche Ziele verfolgt die bereits 2000 gegründete und stetig wachsende Tübinger Firma CureVac. In diesem Start-up der Universität setzte man von Anfang an auf mRNA-Technologien, mit deren Hilfe man die Abwehrkräfte des Körpers stimulieren will. Darauf beruht unter anderem ein Tollwut-Impfstoff, dessen Proof-of-Concept-Studie diesen Sommer in *The Lancet* erschienen ist. Die weltweit grassierende Seuche Aids will CureVac mit finanzieller Unterstützung der Bill & Melinda Gates Stiftung bekämpfen (siehe *Sonntagszeitung* vom 6. Dezember 2015). Und vor wenigen Tagen erst wurde verkündet, dass die Tübinger künftig mit dem Konzern Eli Lilly zusammenarbeiten, um die Entwicklung und Vermarktung von fünf Krebs-Vakzinen voranzutreiben. Dabei handelt es sich um Immuntherapien, die darauf beruhen, dass der Körper selbst Tumoren attackiert, nachdem ihm Neo-Antigene als spezifische Erkennungsmerkmale und somit Angriffsziele präsentiert wurden. Das Immunsystem soll die Wucherungen mit den eigenen Abwehrkräften bändigen, manchmal auch mit Hilfe anderer Wirkstoffe.

Fragt man den Mediziner Ugur Sahin, wie er Krebs definieren würde, erklärt der 51-jährige Onkologe: „Eine Erkrankung, bei der körpereigene Zellen durch Mutationen, das heißt genetische Veränderungen, in die Lage versetzt werden, sich unkontrolliert zu vermehren, was das Leben des Patienten gefährden kann.“ Diese Mutationen können als Tumorantigene vom Immunsystem erkannt werden, sind jedoch bei jedem Patienten unterschiedlich wie Fingerabdrücke. Dass die große Zahl der individuellen Angriffsziele bei der Behandlung unberücksichtigt bleibt, hält Sahin für das größte Manko der heutigen Krebsmedizin. „Wir suchen vermehrt nach Therapien, mit denen wir Krebs an den Wurzeln angehen. Das erhöht die Chance, dass Patienten nicht nur temporär von der Behandlung profitieren, sondern geheilt werden“, sagt Sahin, der davon überzeugt ist, dass eine Heilung einmal für die meisten Krebsarten möglich sein wird. Sein 2008 gegründetes Unternehmen BioNTech in Mainz gehört zu den drei „Gold-Sponsoren“ der Berliner mRNA-Konferenz. Zwar nutzt man mehrere Technologieplattformen und beschäftigt sich außerdem mit

präventiven Impfstoffen, doch BioNTech hat sich in erster Linie der individualisierten Krebsbehandlung verschrieben.

Für maßgeschneiderte Krebsvakzine ist Ribonukleinsäure ein probates Mittel, wie sich Anfang Juli in *Nature* nachlesen ließ. Dort wurde über zwei neuartige Therapien gegen schwarzen Hautkrebs berichtet. Eine Studie beruhte auf dem Mainzer mRNA-Konzept: Dreizehn Patienten im fortgeschrittenen Stadium hatten bis zu acht Injektionen mit individuell zusammengestellten RNA-Abschnitten in ihre Lymphknoten erhalten, bei der Mehrheit schlug diese Art der Behandlung erfolgreich an. Für jeden Probanden hatte man zuvor die Mutationen der jeweiligen Melanome bestimmt und davon fünf beziehungsweise zehn als spezifische Tumorantigene ausgewählt: Auf genau diese Neo-Epitope sollte das Immunsystem mittels mRNA-Vakzin aufmerksam gemacht werden.

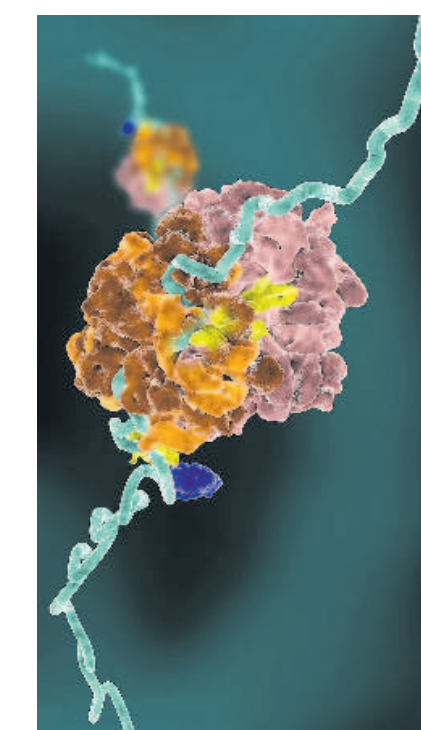
Als Ugur Sahin anfing, gab es in der Klinik zunächst nur Chemo- und Strahlentherapien. Später kamen die ersten zielgerichteten Wirkstoffe und Antikörper hinzu. Der Arzt wollte sich mit diesen generellen Ansätzen jedoch nicht zufriedengeben und wechselte zurück ins Labor, um nach besseren zu suchen. „Ich ging der Frage nach, welche Strukturen das Immunsystem eigentlich auf Krebszellen erkennen kann.“ Seit Mitte der 1990er gelang es dann, Tumorantigene immer effektiver aufzuschlüsseln. Aber wie sollte man das für die Therapie nutzen? Verschiedene Ansätze endeten enttäuschend, bis Sahin es mit RNA versuchte, deren Stabilität und Effektivität sich noch steigern ließ: „Wir nutzen RNA als Boten, um individuelle Tumorantigene direkt in die dendritischen Zellen einzubringen.“ Denn diese sind der Schlüssel für die Antigen-Präsentation, durch die eine stärkere Abwehrreaktion der Immunzellen erzwungen wird. „Unsere RNA ist Viren nachgeahmt und bewirkt dadurch eine schlagkräftige Immunantwort, während das Immunsystem sich sonst wenig um Krebszellen schert“, erklärt Sahin. Im Prinzip müsse man nur die Nachricht, wie sich der Tumor zusammensetzt, geschickt vermitteln; ähnlich einem Smartphone mit verschiedenen Apps brauche man dafür eine universelle Plattform mit mehreren Komponenten. Die mRNA fungiere hier als Überbringer der Botschaft.

Bei manchen Tumoren treten nur ein paar Antigene in Erscheinung, bei anderen Typen kommen zig Mutationen vor, die in der Immuntherapie zu berücksichtigen sind. Krebszellen können sich verändern. Sie sollen sich den Angriffen jedoch nicht entziehen können. „Irgendwann wird es normal sein, Krebszellen zu sequenzieren, um die Behandlung anzupassen, so wie wir heute ein Blutbild erstellen“, sagt Sahin, der als Professor an der Universität Mainz die „translationale Onkologie“ vorantreibt. Im Durchschnitt dauerte es noch 68 Tage, bis man die individuellen Vakzine für die Melanompatienten produziert hatte. Das soll sich bald än-

dern: Am Standort in Mainz baut BioNTech seine Laborräume aus und installiert eine neue Anlage, damit alle Prozesse – von der Sequenzierung und Analyse bis zur RNA-Synthese – streng kontrolliert in einem Gebäude ablaufen können. „Bis wir auf den Markt kommen, soll die Herstellung einer individuell maßgeschneiderten Therapie nur wenige Wochen dauern“, sagt Sahin, der mit Genentech und anderen Konzernen kooperiert; auch laufen klinische Studien zu Brust- sowie Kopf- und Halskrebs.

„Sobald die ersten guten Vakzine zugelassen sind, werden weitere Pharmariesen auf diesen Zug aufspringen und investieren, und deren Interesse ist wichtig, damit es vorwärtsgeht“, meint Jörg Vogel. Er hofft, dass die kleinen Pionierfirmen so lange durchhalten, bis auch die großen Konzerne auf RNA-Technologien umschwanken. Zwar sei es für medizinische Anwendungen wichtig, dass die Moleküle von den richtigen Zellen aufgenommen und im gewünschten Sinne auch umgesetzt werden. Eine charmante Eigenschaft der RNA sei aber, dass sie irgendwann auch wieder abgebaut wird. Dadurch lasse sich die Toxizität einer Behandlung einschränken, wobei bisher keine Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Es ist mit weniger Problemen zu rechnen als etwa bei Präparaten, die auf DNA basieren, denn RNA wird nicht ins Erbgut eingebaut und ist nur für eine bestimmte Zeit in der Zelle aktiv, um die Synthese eines Proteins oder Peptids zu vermitteln oder als Micro-RNA zu wirken. Diesen Unterschied macht auch Klaus Cichutek deutlich, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen. Allerdings bestehe theoretisch das Risiko einer unerwünschten Autoimmunreaktion, bei der das Immunsystem neben dem Tumor



In Zellen ein bewährter Prozess: An Ribosomen (buntes Knäuel) werden mRNA-Moleküle (grün) in Proteine übersetzt. Foto: SPL

Eine Erkenntnis setzt sich durch: Weil jeder Tumor anders ist, muss er auch anders behandelt werden.

Foto Wolfgang Eilmes

WOCHENSCHAU IMMER NUR BAHNHOF

VON JÖRG ALBRECHT

Auf Empfangen und Partys steht er, weil er kaum noch versteht, was da mit zunehmendem Alkoholkonsum und in wachsender Lautstärke an Smalltalk stattfindet. Das betrifft nicht nur schwerhörige Greise. Die Fähigkeit, Sinnvolles von Hintergrundsrauschen zu trennen, schwindet bereits ab dem dreißigsten Lebensjahr. Dass das gar nicht an den Ohren, sondern am Gehirnschmalz liegt, konnte jetzt ein Team unter Leitung des amerikanischen Audiologen Jonathan Whiton von der Harvard Medical School bestätigen. Die Forscher trainierten eine Gruppe älterer Teilnehmer, die trotz eines Hörgeräts über mehr oder weniger schweren Hörverluste klagten, mit Hilfe eines Audiospiels. Nach einiger Zeit waren sie imstande, rund ein Viertel mehr Worte in einer lauten Umgebung zu verstehen. (*Current Biology*)

Ein Viertel von einem Sachverhalt mitzubekommen ist schon unter normalen Umständen eine Leistung. Nach dem Klimagipfel von Paris gab es vor zwei Jahren eine Fülle von Berichten über die Gefahren des weltweiten Klimawandels. Michael Brüggemann und seine Mitarbeiter vom Zentrum für Erdsystemforschung und Nachhaltigkeit der Universität Hamburg haben mehr als tausend Deutsche befragt, wie sich ihre Einstellung durch die Konferenz geändert habe. Ergebnis: Sie waren eher beruhigt als alarmiert. Ihr Vertrauen darauf, dass die Weltgemeinschaft das Problem schon in den Griff bekommen werde, stieg von 25 auf 30 Prozent, heißt es in einer Mitteilung der Pressestelle. Die Aussagen der Klimaforscher hatten da eher Zweifel nahegelegt.

Viele Menschen hören sowieso lieber, was sie hören wollen. Das kann zu ersten Missverständnissen führen. Unter „great tits“ versteht man in Großbritannien nicht das, was Google zu diesem Stichwort liefert, sondern die Vertreter der Kohlmeisen (*Parus major*). Ein Team von Ornithologen hat jetzt das Erbgut von dreitausend englischen und holländischen Kohlmeisen verglichen und dabei Varianten gefunden, welche die Schnabellänge beeinflussen. Beobachtungen hatten gezeigt, dass die Schnäbel der englischen Vögel im Laufe der vergangenen siebzehn Jahre immer länger geworden waren. Vermutlich sind daran die englischen Vogelfreunde schuld, die in ihren Gärten Massen von Vogelfutter streuen. Das hat sich offenbar in bestimmten Genen niedergeschlagen, die in ähnlicher Weise auch die Form des menschlichen Gesichts beeinflussen, berichten die Forscher in *Science*.

Wichtig scheint häufig gar nicht das zu sein, was berichtet wird. Sondern von wem. Im Frühsommer machte die Meldung die Runde, dass die Zahl der Fluginsekten in Deutschland seit den achtziger Jahren um mehr als drei Viertel zurückgegangen sei. Die Zahl beruhte auf langjährigen Messungen, die Mitglieder des Entomologischen Vereins Krefeld durchgeführt hatten. Einige Medien mokierte sich anschließend darüber, dass diese Hobbyforscher doch nicht ernst zu nehmen seien; ins gleiche Horn stieß die Agrarlobby, die es wurmte, dass unter den Hauptverursachern die industrielle Landwirtschaft mit ihren Pestiziden genannt wurde. Dieselben Medien kamen nun vergangene Woche zu dem Schluss, dass wohl doch etwas dran sei am großen Insektensterben. Das hätten holländische Wissenschaftler herausgefunden. Erstatort der entsprechenden Studie, die in *Plos One* erschienen ist, ist in der Tat der Ökologe Caspar Hallmann von der Radboud Universität in Nijmegen. Doch als Ko-Autoren werden sechs Mitglieder des Krefelder Entomologenvereins genannt, von ihnen stammen auch so gut wie alle Daten. Nur ein paar wurden neu berechnet und aktualisiert.

Man könnte darüber ins Philosophieren kommen. Wahrheit, die Beweise benötigt, sei nur die halbe Wahrheit, hat der persische Mathematiker Omar Chayyam behauptet. Tausend Jahre nach ihm gilt das offenbar immer noch.