

Erste klinische Erfolge
Ugur Sahin forscht seit mehr als 20 Jahren an Immuntherapien gegen bösartige Geschwüre. Gerade entwickelte er einen vielversprechenden Impfstoff gegen Hautkrebs

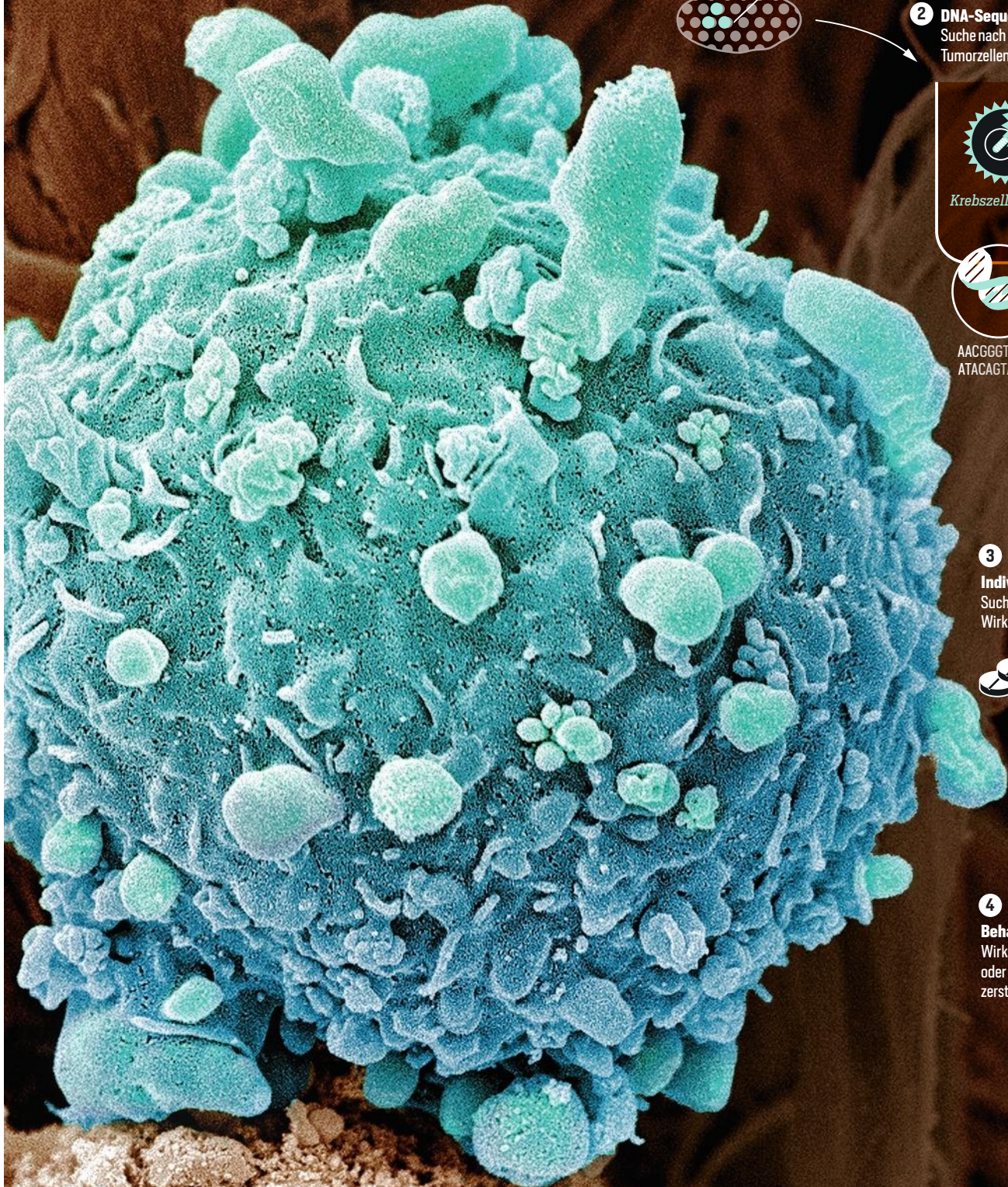
Findet dieser Forscher die Wunderwaffe gegen Krebs?

Im größten Krieg der Menschheit stehen wir vor einer entscheidenden Schlacht. **Personalisierte Immuntherapien** versprechen, Tumoren effektiv zu bekämpfen

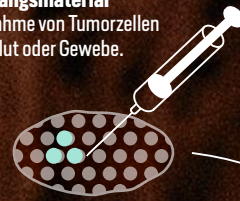
Individualisierte Krebstherapie

Präzise Abwehr: Ein DNA-Vergleich von gesunden und Krebszellen zeigt, welche

Genfehler den Tumor entstehen lassen. Medikamente bekämpfen diese Genfehler.



1 Ausgangsmaterial
Entnahme von Tumorzellen aus Blut oder Gewebe.



2 DNA-Sequenzierung
Suche nach DNA-Abweichungen in Tumorzellen.



AACGGGTAATAATGGAACAACCT
ATACAGTAAGTTGGAACGTCTI

3 Individuelle Medizin
Suche nach passendem Wirkstoff gegen Tumor-DNA.



4 Behandlung
Wirkstoff wird als Tablette oder Spritze verabreicht und zerstört die Krebszellen.



zerstörte
Krebszelle

Während Gleichaltrige im Sandkasten spielen oder im Kindergarten mit Freunden bastelten, war Emily Whitehead mit ihren sich sorgenden Eltern bei Spezialisten in der Klinik. Bei dem leukämiekranken Mädchen wurde alles versucht. Jede Chemotherapie nahm die damals Sechsjährige in Anspruch. Emily war an einer Sonderform von Blutkrebs, der akuten lymphatischen Leukämie (ALL), erkrankt. Für Patienten, die wie sie einen Rückfall erleiden, gibt es eigentlich keine Hoffnung zu überleben.

Doch 2012 erhielt das Mädchen diese Chance: Das Children's Hospital of Philadelphia erprobte etwas völlig Neues. 63 Patienten zwischen drei und 27 Jahren wurden mit ihren eigenen, im Labor genetisch veränderten Zellen behandelt, den sogenannten CAR-T-Zellen. Tatsächlich erlebten 52 von ihnen nach wenigen Monaten ein Wunder, darunter auch Emily: Der Krebs mit all

läuft dabei etwas schief. Aus noch nicht endgültig geklärten Ursachen mutieren Zellen plötzlich. In der Regel erkennt das Immunsystem diese veränderten Zellen und beseitigt sie. Falls nicht, teilen sich die Zellen jedoch unkontrolliert und besonders schnell. Ein Geschwür entsteht und wächst.

Tumorzellen können dem Immunsystem auf vielerlei Weise entgehen – zum Beispiel indem sie sich tarnen. Dazu tragen sie die gleichen Oberflächenmerkmale wie gesunde Zellen oder weisen gar keine Oberflächenmerkmale auf. So bleiben sie für die Abwehrzellen unsichtbar oder bieten den Immunzellen keine Andockstellen. Manche Krebszellen blockieren die angreifenden Zellen aber auch aktiv.

Schon Anfang des 20. Jahrhunderts war Paul Ehrlich, Begründer der Immunologie, davon überzeugt, dass das Immunsystem doch in der Lage sein müsse, den Krebs selbst zu bekämpfen. An dieser alten Idee knüpfen die

Tumorzellen können sich gut tarnen und so der Antwort des Immunsystems entweichen

seinen Symptomen verschwand. Wissenschaftler feiern dieses Ergebnis als großen Durchbruch. Immuntherapien, so sind Forscher überzeugt, werden neben Chemo-, Strahlen- und operativen Therapien sowie den neueren zielgerichteten Behandlungen zur fünften Säule der Tumorthherapie (s. Seite rechts). Manche der herkömmlichen Methoden werden sie vielleicht sogar ersetzen. Derzeit erproben Forscher laut dem Cancer Research Institute in New York in mehr als 6000 verschiedenen Studien die neuen Medikamente.

Immuntherapien machen sich ganz normale Abläufe des Körpers zunutze: Täglich entsteht eine Vielzahl neuer Zellen, die sich ausdifferenzieren und beispielsweise zu Haut-, Fett- oder Muskelzellen entwickeln. Manchmal

Forscher nun an und versuchen, die Immunantwort des Körpers künstlich wieder herzustellen.

Ein lebendes Medikament

Der Würzburger Krebsforscher Michael Hudecek verfolgt seit vielen Jahren den Ansatz, der auch Emily Whitehead das Leben gerettet hat. In Deutschland gehört er zu den wenigen, die Erfahrung mit CAR-T-Zellen haben und an diesem Konzept arbeiten. Sein wissenschaftliches Handwerk hat der 37-Jährige unter anderem am Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle gelernt, einer der ersten Einrichtungen, die 1980 Blutstammzellen transplantierten, um Blutkrebs zu behandeln.

Hudecek ist überzeugt: „Die CAR-Technologie wird die Leukämiebehandlung vollkommen verändern.“ Das Prinzip dieser



Der Trick mit dem Bio-Sensor

Der Mediziner Michael Hudecek vom Uniklinikum Würzburg will mit Immunzellen die Krebstherapie revolutionieren

Methode: Dem Patienten wird Blut zunächst abgenommen. Die im Blut vorkommenden Immunzellen, sogenannte T-Zellen, werden im Labor mit einer Art biologischem Sensor ausgestattet, dem Chimären-Antigen-Rezeptor (CAR). „Wir stellen im Grunde ein lebendes Medikament her“, sagt Hudecek. In den Patienten injiziert, erkennen diese CAR-T-Zellen Moleküle auf der Oberfläche der Krebszellen. Sie können sich nun andocken und den Krebs bekämpfen (s. Seite 88).

Hudecek und viele andere Teams in Labors rings um die Welt hoffen auf weitere Erfolgsgeschichten wie die der geheilten Emily. „Es geht auch nicht nur darum, Erster zu sein“, sagt der Wissenschaftler, „sondern darum, das bestmögliche Medikament zu entwickeln.“ Er hat eine Methode



Fünf Jahre krebsfrei
Emily Whitehead litt an akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Eine Immuntherapie mit ihren eigenen veränderten Immunzellen rettete ihr das Leben. Ihren Weg beschreibt die heute Zwölfjährige in einem Blog (emilywhitehead.com)

gefunden, den CAR-T-Rezeptor auf einem sanften Weg in die Zelle einzuschleusen. Derzeit werden T-Zellen meist mithilfe inaktiver, also für den Menschen ungefährlicher Viren verändert. Hudecek kommt ohne Viren aus. Sein Gentransfer soll die Herstellung der CAR-T-Zellen revolutionieren, sie preiswerter und dadurch für mehr Patienten verfügbar machen.

Die Herstellung von CAR-T-Zellen mittels eines Virus dauert nach heutigen Verfahren 14 Tage. Hudeceks Methode kann diese Zeit deutlich unterbieten. In ersten Studien konnte der Wissenschaftler nachweisen, dass seine Rezeptur des CAR-T-Zell-Produkts aus Killerzellen und Helfer-CAR-T-Zellen die Wirksamkeit verstärkt und vorhersagbarer macht. „Darüber hinaus werden die Nebenwir-

kungen deutlich reduziert“, sagt Hudecek, „diese Erkenntnisse werden die Behandlung optimieren.“

Bis es so weit ist, können Patienten von der bereits etablierten CAR-T-Zell-Methode profitieren. Die Zulassung für die von der Universität Pennsylvania erprobte Technologie hat sich der Schweizer Pharma-Konzern Novartis gesichert. Etwa 400 000 Euro soll eine Behandlung kosten. „Das klingt nach einer gigantischen Summe“, sagt Hudecek. „Doch dem Patienten bleibt jahrelange Chemotherapie erspart, und er wird, wenn die Therapie anschlägt, nur eine einzige Behandlung benötigen.“

Die Spritze gegen Krebs

Schon weiter in ihrer Entwicklung ist die immuntherapeutische Forschung auf einem anderen Gebiet:

Schwarzer Hautkrebs wird heute bereits mit einer therapeutischen Impfung bekämpft. Im Gegensatz zu herkömmlichen Impfungen, die meist vorbeugend gegen Infektionskrankheiten eingesetzt werden, behandeln die neuen, wiederholt verabreichten Vakzinen chronische Leiden.

Mit Ipilimumab wurde 2011 erstmals ein sogenannter Checkpoint-Inhibitor zugelassen. Der meist als Spritze verabreichte Wirkstoff enthält Eiweiße, die menschlichen Antikörpern ähneln. Sie aktivieren Immunzellen, die zuvor von Checkpoints, Kontrollpunkten der Zellen, gehemmt wurden. Wird die Abwehrstrategie der Krebszelle ausgehebelt, kann das Immunsystem angreifen.

Auch Ugur Sahin arbeitet mit seiner Mainzer Firma BioNTech an therapeutischen, individuell auf den Patienten zugeschnittenen Impfstoffen. Sein Ansatz: Er entnimmt Patienten Krebszellen und gesunde Zellen. Per Gensequenzierung entschlüsselt er die Beschaffenheit der oft sehr unterschiedlichen Krebszellen und vergleicht diese mit gesunden Zellen. Aus den gewonnenen Informationen wählen die Forscher dann zehn bis 20 Mutationen des Tumors aus und stellen mithilfe sogenannter Boten-RNA die passenden Bauanleitungen für Antikörper her. Im Organismus können sich diese Antikörper entfalten und den Krebs zerstören.

Die Automaten in Sahins Mainzer Labors rattern Tag und Nacht. Sie zentrifugieren das Blut der Patienten. Zeit spielt eine wichtige Rolle in der Biotech-Forschung. „Wir sind auf dem Gebiet der RNA-Technologie führend, aber unseren amerikanischen Konkurrenten doch nur ein bis zwei Jahre voraus“, sagt Sahin.

Im Juli veröffentlichte der Wissenschaftler eine vielversprechende Studie zu einem therapeutischen Impfstoff gegen fortgeschrittenen Hautkrebs. Das Ergebnis: Acht von 13 Studienteilnehmern waren nach 23 Monaten tumorfrei. Nun will Sahin in ▶

Fünf Säulen der Krebstherapie

Welche Behandlung die richtige ist, hängt vor allem von der Art des Tumors ab.

Operation

Bei einigen Krebsarten erhöhen sich die Chancen auf eine Heilung, wenn der Krebs entfernt wird. Bei Brust-, Haut- oder Darmkrebs kann das der Fall sein.

Strahlentherapie

Bei etwa jedem zweiten Krebspatienten kommt eine Bestrahlung zum Einsatz. Sie ist im Gegensatz zur Chemotherapie eine lokale Maßnahme.

Chemotherapie

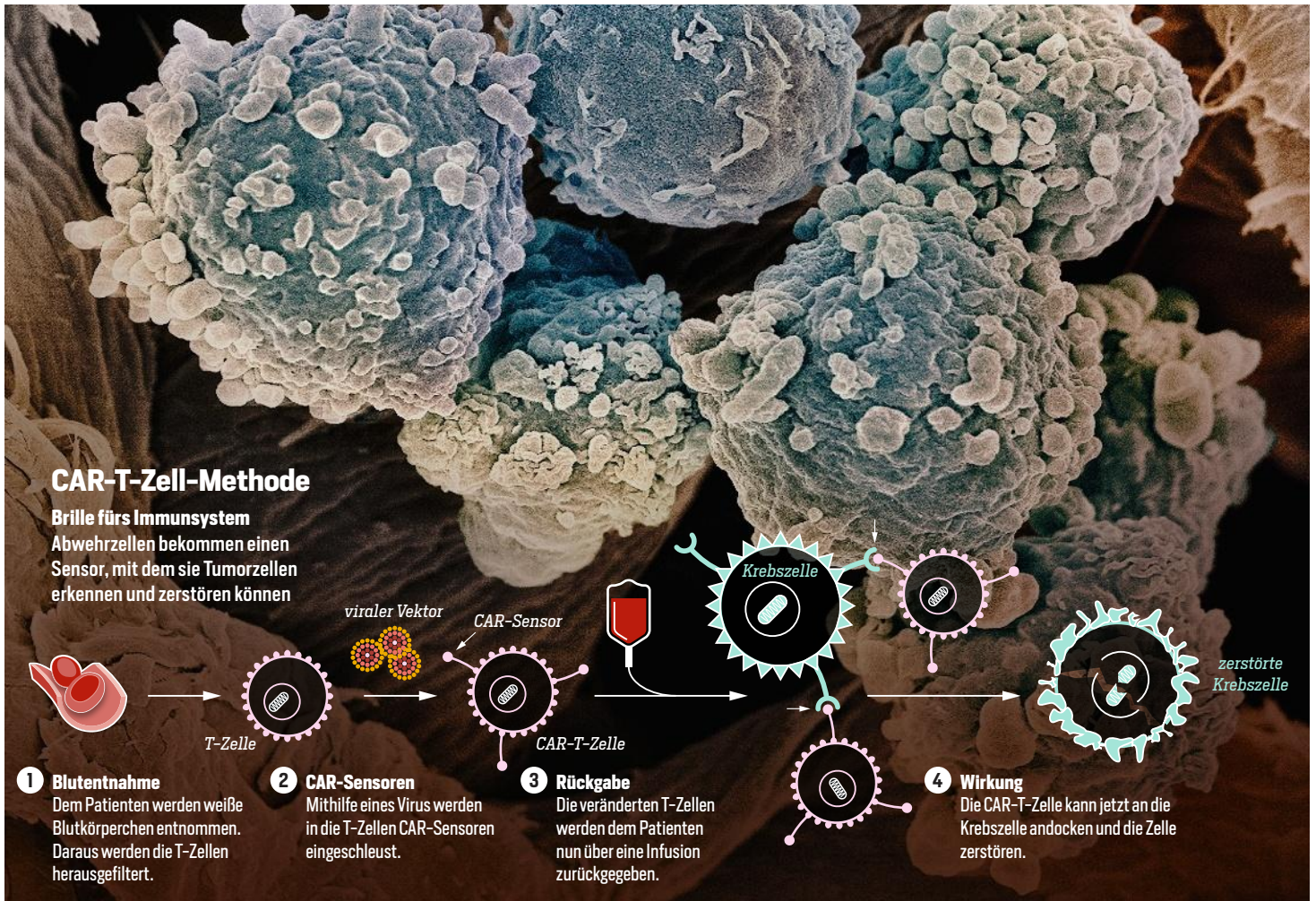
Sogenannte Zytostatika sollen das Zellwachstum bösartiger Tumoren aufhalten. Diese Therapieform wird häufig nach einer Strahlenbehandlung oder Operation angewendet.

Zielgerichtete Therapie

Diese neuen Medikamente greifen möglichst nur den Tumor an, nicht jedoch gesundes Gewebe. Sie richten sich gezielt gegen Eigenschaften der Krebszelle, die deren Wachstum fördern.

Immuntherapien

Ärzte versuchen, durch therapeutische Impfstoffe oder Medikamente die Immunantwort des Körpers auf den Krebs künstlich herzustellen.



CAR-T-Zell-Methode

Brille fürs Immunsystem
Abwehrzellen bekommen einen Sensor, mit dem sie Tumorzellen erkennen und zerstören können



einer weiteren Studie dieses erste positive Ergebnis bis spätestens 2019 wiederholen.

Dass ihm das gelingen wird, glauben nicht nur seine Mitarbeiter und forschenden Kollegen. Auch seine großen Geldgeber, die Hexal-Gründer Thomas und Andreas Strümgmann, verlassen sich auf den Mainzer Krebsforscher. Mit rund einer Milliarde

re Investoren werden wohl von denselben Motiven gelenkt wie wir – dass unser Mechanismus Krebspatienten helfen kann.“

Die Antikörper-Bibliothek

Schon lange an den Erfolg der Immuntherapien geglaubt hat auch Simon Moroney. Er ist Vorstandsvorsitzender der Firma MorphoSys in Planegg bei Mün-

Den passenden Antikörper zu finden gleicht der Suche nach der Nadel im Heuhaufen

Euro sind sie an BioNTech und elf weiteren vielversprechenden Biotech-Firmen beteiligt. „Ich habe das Glück“, sagt Sahin, „dass sie nicht darauf aus sind, innerhalb von wenigen Jahren Profit zu machen.“

Das Geld, das Sahins Partner einbringen, ist Risikokapital. „Es gibt keine Garantie, dass es funktioniert“, sagt Sahin. „Aber unse-

chen und hat die Firma vor 25 Jahren mitgegründet. Im Juli hat ein auf Basis ihrer Technologie entwickelter Antikörperwirkstoff gegen Schuppenflechte in den USA seine Marktzulassung erhalten. „Ich habe gehofft, dass wir schneller sind“, sagt Moroney, „aber wir mussten erst einmal die geeignete Technologie entwickeln, mit der wir Antikör-

2/3
der Patienten starben 1980 an ihren Krebsleiden. Heute haben mehr als die Hälfte die Chance, dauerhaft gesund zu werden

1000
Krebszellen kann eine mit einem Sensor ausgestattete Immunzelle, eine CAR-T-Zelle, zerstören

per identifizieren und ihre Wirksamkeit testen können.“

Die passenden Antikörper zu finden gleicht der Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Bis zu 100 Milliarden solcher Antikörper haben die Mitarbeiter der Firma bereits gesammelt und in einer Bibliothek, wie sie es nennen, zusammengefasst. In Röhrchen stecken die in Bakterien gezüchteten Eiweiße, die nahezu das gesamte Repertoire der menschlichen Antikörper abbilden.

Die schwierige Aufgabe der Forscher bei MorphoSys ist es, den richtigen Antikörper für die jeweilige Krankheit herauszufischen. Gigantische Maschinen aus aneinandergereihten Pipetten bringen dazu im Gleichakt Antikörper aus Nährlösungen auf Krankheitserreger auf. Wirken die Antikörper, muss in einem nächsten Schritt überprüft werden, wie stabil sie überhaupt sind.

Derzeit werden 28 MorphoSys-Produkte, die gegen Alzheimer, Diabetes oder aber Krebs