

Boostern gegen Krebs

Nach langer Forschung mit mRNA zeigen Studien erste Erfolge: Impfungen gegen Tumore rücken. Bringt die Technik jetzt eine Wende in der Behandlung? VON HARRO ALBRECHT

Es begann ganz harmlos. Kurz vor Weihnachten 2019 verspürte er ein unangenehmes Kratzen im Hals. Die Zahnärztin, die er an seinem Urlaubsort in Frankreich aufsuchte, sprach von einer Mandelentzündung und verordnete Antibiotika. Doch die Beschwerden blieben. »Da habe ich gedacht, ich gehe zu Hause lieber noch einmal zum Arzt«, erzählt Christian B., der seinen echten Namen nicht in der Zeitung lesen möchte. Nur dass er Architekt ist, darf man erfahren. Der neue Befund: Rachenkrebs. Er wurde sofort operiert, es folgten Strahlen- und Chemotherapie. »Danach war eigentlich alles für mehr als ein Jahr gut«, sagt Christian B..

Nur wenige Monate später veränderte das Coronavirus nicht nur den Lauf der Welt, sondern auch B.s Leben und seine Krankheit. Denn bei der Suche nach einem Corona-Impfstoff zeigte sich, dass der hoffnungsvollste Kandidat dafür eine bekannte Substanz war – die Messenger-RNA, kurz mRNA. Dieses Molekül erwies sich nicht nur für den Schutz vor Corona als hilfreich, sondern wurde schon länger als aussichtsreiches Mittel gegen Krebs gehandelt. Christian B. ist einer der ersten Patienten, an denen diese Hoffnung erprobt wird.

Ein Medikament namens mRNA? Ganz neu ist die Idee nicht. Schon Anfang der Neunzigerjahre hatten französische Immunologen die Idee, künstlich hergestellte mRNA in menschliche Zellen einzuschleusen, um diese dazu zu bringen, wie eine Art Fabrik maßgeschneiderte Eiweiße zu produzieren, etwa sogenannte Antigene. Diese Antigene provozieren dann wiederum die Produk-

tion von Antikörpern, die sich gegen Feinde des Körpers richten können, etwa Viren oder entartete Krebszellen.

2020 erfuhr auch Christian B. von dieser neuartigen Strategie. Die Entwicklung eines Impfstoffs gegen das Coronavirus, die damals verfolgt wurde, war allerdings eine vergleichsweise einfache Herausforderung für die Forschung. Krebszellen sind viel schwerer zu bekämpfen, sie gelten als Inbegriff zellulärer Chamäleons: Das Immunsystem erkennt sie nicht wirklich als fremd, zusätzlich mutieren sie ständig, verändern ihr Aussehen und entweichen dadurch. »Ein Tumor ist plastisch, er kann sich gut an veränderte Bedingungen anpassen und sich gegen Therapeutika Fluchtwege suchen«, erklärt die Neuroonkologin Ghazaleh Tabatabai vom Universitätsklinikum Tübingen, »das macht die Entwicklung von nachhaltigen und von therapeutischen Impfstoffen besonders herausfordernd.« Auch von solchen mit mRNA.

Doch in den Corona-Jahren haben Immunologen und Pharmafirmen viel dazugelernt. Zum Beispiel, wie sie die empfindliche mRNA mithilfe von winzigen Fettkügelchen in Zellen bugsieren können, auf welche Weise mRNA-Vakzinen kräftigere Immunantworten auslösen; und vor allem, wie mRNA auf einen Schlag gleich mehrere markante Eiweiße erzeugen kann. Dabei bedienen sich die Mediziner eines neuen Drehs: Mithilfe der mRNA-Fabrik in den Zellen lässt sich gleich eine ganze Reihe von Oberflächenstrukturen auf den Zellen ins Visier nehmen. Auf diese Weise wolle man dem Tumor »die Tarnkappe wegnehmen und dem Immunsystem gleichzeitig beibringen: Das ist dein Feind«, erklärt Tabatabai.

Der Herbst 2021 brachte Christian B. schlechte Nachrichten. Sein Krebs war wieder da, er hatte in den rechten Lungenflügel gestreut. In einer OP wurde die Metastase entfernt, und die Ärzte sagten B., er könne nun nur eines tun: abwarten. Aber das war ihm zu wenig. Mit Interesse hatte er die Erfolge der mRNA als Impfstoff gegen Corona verfolgt und die Versuche, den Stoff auch als Mittel gegen Krebs zu verwenden. Eigentlich sei er pessimistisch eingestellt, sagt er von sich selbst, andererseits aber auch ein sachlicher Mensch. Das Prinzip einer Impfung gegen Krebs fand er plausibel, die Gefahren der neuen mRNA-Vakzine überschaubar. Als ihm ein Arzt riet, sich doch bei entsprechenden mRNA-Studien zu bewerben, schickte der Architekt seine Unterlagen nach Brüssel, Heidelberg, Würzburg, nach Berlin zur Charité und direkt zur Firma BioNTech nach Mainz.

Zunächst hagelte es Absagen. Schließlich war der Tumor ja in der OP entfernt worden und nun nicht mehr nachweisbar – was sollte man da behandeln? Gleichzeitig sickerten erste Ergebnisse der mRNA-Studien durch. So wurde die Substanz erfolgreich bei schwarzem Hautkrebs (Melanom) eingesetzt. Besonders eine Studie machte im Dezember 2022 Schlagzeilen: Die Pharmafirma Moderna hatte 157 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom die Vakzine mRNA-4157 zusammen mit einem anderen, schon länger bekannten Wirkstoff verabreicht. Und im Vergleich mit der bisherigen Therapie, bei der nur der bekannte Wirkstoff verwendet wurde, senkte diese das Sterberisiko um 44 Prozent und das Risiko für Fernmetastasen um 65 Prozent. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA erteilte die Genehmigung für eine beschleunigte Entwicklung und Überprüfung der Vakzine.

n gegen Krebs

n Studien erste Erfolge: Impfungen gegen Tumore rücken näher.
ne Wende in der Behandlung? VON HARRO ALBRECHT

Im April 2022 war bei Christian B. im linken Lungenflügel eine weitere Metastase aufgetaucht. Damit hatte seine Erkrankung eine neue Stufe erreicht. »Mein Onkologe hat mir gesagt, der Krebs sei eindeutig nicht mehr lokal, und eine Entfernung des Tumors bringe nichts mehr, die Krebszellen würden an irgendeiner anderen Stelle wieder auftauchen.« Das Gute im Schlechten: Damit war B. plötzlich für eine mRNA-Studie an der Charité qualifiziert.

Die Forscher und Forscherinnen dort wollten eine Besonderheit vieler Rachenkarzinome nutzen. Diese entwickeln sich nämlich nach einer Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV). Sind menschliche Zellen mit bestimmten HPV-Varianten befallen, können sie mutieren und präsentieren dann charakteristische Viruseiweiße an ihrer Oberfläche, E6 und E7. Diese sind ideale Ziele für eine mRNA-Vakzine. Und weil alle Patienten mit dieser Krebsart diese auffälligen Zellen aufweisen, müssen die Impfstoffe nicht speziell abgestimmt werden – sie sind günstiger und stehen sofort bereit. Das ist besonders wichtig bei fortgeschrittenen Tumoren, die schnell eine Behandlung brauchen.

Im Juni 2022 reiste Christian B. an die Charité zu dem Onkologen Konrad Klinghammer und erhielt erstmals eine Dosis einer mRNA-Vakzine von BioNTech, zusätzlich zu einer Standard-Immuntherapie. Laborname: BNT113. Seither folgt im Dreiwochenrhythmus eine weitere Dosis. Jedes Mal muss B. von weit her anreisen. »Es gibt Betroffene, die über 1000 Kilometer fliegen, um sich ein weiteres Mal impfen zu lassen«, sagt Klinghammer. In der ersten Phase der Studie ging es nur um die Verträglichkeit des Impfstoffs. Und die ist offenbar gut. »Die Patienten haben allenfalls etwas Schüttelfrost«, berichtet

Klinghammer über die 15 Studienteilnehmer. Auch für B. war dies bisher die einzige Nebenwirkung.

Doch wie steht es um die erhoffte Wirkung gegen Krebs? Onkologe Klinghammer ist vorsichtig optimistisch: »Es gibt einen großen Teil von Patienten, die schon lange in Behandlung sind, bei denen sich relevant etwas bewegt.« Bis zu fünf Zentimeter große Tumoren hätten manche von ihnen im Hals gehabt. »Unter der Immuntherapie sind die zusammengesmolzen und waren dann nach acht Wochen praktisch weg.« Die Frage ist, woran das lag: daran, dass vorher zufälligerweise jene Patienten ausgesucht worden waren, die bereits auf die Standardtherapie gut reagieren? Oder am neuen Impfstoff? Eine Folgestudie mit 267 Patienten wird diese Antworten liefern. »Wir müssen die Auswertung abwarten, um das final zu bewerten«, sagt Klinghammer.

Unterdessen mehren sich die Hinweise, dass eine mRNA-Impfung auch gegen andere Krebsarten funktionieren könnte. Im Mai erschien in *Nature* eine Studie über eine mRNA-Vakzine gegen die häufigste Form des sehr aggressiven Pankreaskarzinoms. Bislang gibt es dagegen keine effektive Therapie, etwa 90 Prozent der betroffenen Patienten sterben trotz Operation innerhalb von fünf Jahren. Nun haben Forscher und Forscherinnen 16 Patienten mit einer mRNA-Vakzine behandelt – eine Idee, die auf eine Entdeckung des Onkologen Vinod Balachandran im Jahr 2017 zurückgeht. Normalerweise tarnt sich das Pankreaskarzinom, erscheint dem Immunsystem als unverdächtiges Gewebe und wuchert unentdeckt. In Tumoren der wenigen Langzeitüberlebenden aber entdeckte Balachandran viele Immunzellen. Offenbar

Boostern gegen Krebs Fortsetzung von S. 37

waren diese Tumorzellen Ausnahmen und bargen besondere Oberflächenmerkmale, die Immunzellen anlockten. Die Publikation fiel dem damals noch relativ unbekanntem BioNTech-Mitgründer Uğur Şahin in die Hände, der Balachandran sofort eine E-Mail schrieb. Wenig später trafen sich die beiden in Mainz und schmiedeten einen Plan: dem Immunsystem mithilfe von mRNA solche verräterischen Merkmale nahebringen.

Ein paar Jahre später identifizierte BioNTech mithilfe künstlicher Intelligenz für jeden der 16 Patienten den Bauplan für vielversprechende 20 Zielproteine auf den Krebszellen. Mit diesem »Fingerabdruck« konstruierten die mRNA-Pioniere eine mRNA-Vakzine, die Eiweiße erzeugen sollte, die dem Krebsprotein ähneln – aber unschädlich sind. Wie ein »Wanted«-Poster präsentieren geimpfte Zellen diese Eiweiße dem Immunsystem und locken damit Abwehrzellen an, die den Tumor attackieren. Das Ergebnis der Studie: Auch nach 18 Monaten waren 8 der 16 Patienten krebsfrei. So etwas hatte es vorher nicht gegeben. Noch aber sind viele Fragen offen. Wie lässt sich vorab herausfinden, wer auf die Vakzine gut reagieren wird? Und: Kehrt der Krebs zurück? Ob die Impfung gegen das Pankreaskarzinom wirklich das Risiko für das Wiederaufflammen von Tumoren reduziert, werden erst weitere Untersuchungen mit mehr Teilnehmern zeigen können.

Das Team von Neuroonkologin Tabatabai aus Tübingen behandelt in diesem Jahr zum ersten Mal Patientinnen und Patienten mit einem mRNA-Impfstoffkandidaten der Tübinger Biotechfirma CureVac. Im Visier haben sie acht Zielstrukturen auf den Zellen von Glioblastomen, bisher unheilbaren Hirntumoren. Mit der üblichen Therapie beträgt die Überlebenszeit auch unter guten Bedingungen durchschnittlich nur 15 Monate. In ihrer frühen Studie erhielten einige Patienten allmählich gesteigerte Dosierungen der mRNA-Vakzine.

Allerdings kamen für die Studie nur solche Patientinnen und Patienten infrage, deren Immunzellen eine bestimmte genetische Besonderheit aufweisen – die nur rund ein Viertel der Glioblastom-Patienten haben. Schon deshalb muss die Neuroonkologin viele Anfragen ablehnen. Sie warnt indes vor experimentellen Behandlungen außerhalb dieser gut überwachten klinischen Studien. Sie bekämen »sehr viele Patientenfragen, bei denen man sieht, wie verbreitet unseriöse Angebote sind, für die Patienten und Angehörige auch noch sehr viel Geld bezahlen müssen«, sagt sie. Wenn in Deutschland aber eine Studie nach geltenden Normen gemacht werde, müsse kein Patient für die Behandlung bezahlen.

Tabatabai ist überzeugt von der mRNA-Vakzine – aber auch zurückhaltend. »Wir befinden uns wirklich in einer sehr, sehr frühen Phase der klinischen

Prüfung«, sagt sie. Und sie sieht, wie andere Experten, in der mRNA-Vakzine nicht das Allheilmittel gegen Krebs. »Wir versuchen möglichst viele Pfeile im Köcher zu sammeln«, sagt Tabatabai. Es gehe um die Frage, an welcher Stelle man das Behandlungsspektrum signifikant verbessern und erweitern könne. Das Wort »Heilungschance« möchte sie im Zusammenhang mit ihrer Studie nicht lesen – diese sei nicht dafür ausgelegt, solche Urteile fällen zu können. »Aber natürlich habe ich Patienten gesehen, die gut profitieren – vor allem ohne starke Nebenwirkungen«, sagt Tabatabai.

Mehr als ein Dutzend Studien mit mRNA-Vakzine gegen Krebs finden zurzeit weltweit statt. Doch bis eine davon als Therapie zugelassen wird, gibt es noch viele Hürden. Die Kosten etwa. Der personalisierte Impfstoff von BioNTech gegen das Pankreaskarzinom, verriet Uğur Şahin der *New York Times*, koste 100.000 Dollar pro Impfdosis – neun wurden jedem Patienten in der Studie verabreicht. Was wird man in Zukunft für die Therapie zahlen müssen? Dazu könne man »noch keine Einschätzung treffen«, antwortet BioNTech auf Anfrage der ZEIT. Es gebe zahlreiche Parameter, die das beeinflussten, und viele davon seien zum jetzigen Zeitpunkt noch offen.

Weitaus effektiver als eine Behandlung ist es daher, Krebs präventiv zu verhindern. Es gibt bereits Impfstoffe gegen Krebsarten, die durch Viren wie HPV verursacht werden. Wäre es vielleicht auch möglich, weitere Krebsarten mit Imp-

fungen zu verhindern, etwa Hirntumoren oder Brust- und Darmkrebs?

Daran arbeitet Olivera Finn von der University of Pittsburgh. Die Möglichkeit einer prophylaktischen Krebsimpfung erprobte die Immunologin bereits vor sieben Jahren an Menschen mit Darm- polypen, die ein erhöhtes Risiko für Darmkrebs tragen. Sie erhielten eine Impfung gegen ein bestimmtes Protein. Im Mai dieses Jahres veröffentlichte Finn ihre Ergebnisse: Bei geimpften Patienten, die mit einer starken Immunantwort reagiert hatten, kehrten verdächtige Polypen nach ihrer Entfernung deutlich seltener wieder als in der Gruppe, die nur eine Scheinimpfung bekommen hatten, ein Placebo. Trotz solcher Fortschritte sind viele Experten auch bei der prophylaktischen Krebsimpfung skeptisch, noch fehlen konkrete Durchbrüche. Vorerst bleibt daher eine Behandlung die einzige Option.

Haben wir nun in zehn Jahren eine mRNA-basierte zugelassene Krebsvakzine? »Ich freue mich, dass ich nicht gefragt wurde, wie es in fünf Jahren ausschaut, dann wäre ich etwas zögerlich«, antwortet Michael Wenger von BioNTech, »aber in zehn Jahren wird es meiner Meinung nach erste Zulassungen in der Industrie geben können.« Kommendes Jahr wird entscheidend: Da werden viele Studien zum ersten Mal zeigen, ob mRNA-Impfstoffe gegen Krebs das Leben wirklich verlängern können.

Auch für den Architekten Christian B. wird das Jahr entscheidend. Vor rund anderthalb Jahren

begann für ihn eine medizinische Odyssee, beginnend mit der ersten Dosis der mRNA-Vakzine. In den darauffolgenden Monaten erlebte er, wie die Metastase in seinem linken Lungenflügel schrumpfte, von zwölf Millimetern auf nur noch drei Millimeter. Seither stagniert der Tumor. Christian B. geht es gut, er hat keine Schmerzen und fühlt sich wohl. Eine Unsicherheit bleibt aber. Was ist mit dem verbleibenden Tumorgewebe, das man noch im Röntgenbild erkennen kann? Sind es krebsbefallene Zellen oder ist es lediglich vernarbtes Gewebe?

B. tut alles, um die Waagschale zu seinen Gunsten zu senken. Er hat sich nicht nur auf die Hightechmedizin eingelassen, sondern nutzt nebenbei Komplementärmedizin. Er konzentriert sich auf Sport und gesunde Ernährung, vermeidet Kohlenhydrate, isst keine Nudeln mehr, keinen Reis, kein Brot und trinkt möglichst keinen Alkohol. Noch immer fährt er alle drei Wochen mehrere Hundert Kilometer nach Berlin. Nächstes Jahr werden seine Daten und die von vielen anderen Patienten und Patientinnen ausgewertet, und es wird sich zeigen, ob die mRNA-Vakzine wirklich gegen Krebs wirkt. Bis dahin lebt B. von der Zuversicht: »Ich bin dankbar dafür, dass ich an der Studie teilnehmen kann, und hoffe, dass der Erfolg möglichst lange hält.«

Links zu den Quellen dieser WISSEN-Ausgabe
finden Sie unter www.zeit.de/wq/2023-51