

Personalisierte Therapie als neue Behandlungsstrategie gegen Lymphdrüsenkrebs

Die Ypsilon-Strategie: **Tabakpflanze gegen Krebs**





Wenn das Immunsystem erkrankt, versagt unser wichtigster Schutzschild. Eine lebensbedrohliche und bislang kaum therapierbare Krebsform, das folliculäre Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), kann dann die Körperabwehr befallen. Bayer-Forscher haben jetzt eine neue Behandlungsstrategie weiterentwickelt, die auf maßgeschneiderte Impfstoffe setzt: Damit wollen sie der Immunabwehr helfen, sich selbst zu heilen – und zwar ganz individuell.

Bio-Polizisten arbeiten unermüdlich. Pausenlos patrouillieren sie durch unsere Adern, spüren Eindringlinge auf wie Viren, Bakterien oder körperfremde Eiweißmoleküle, also Proteine, und machen sie unschädlich: Das menschliche Immunsystem ist ein perfekt abgestimmtes Team aus spezialisierten Zellen und Signalmolekülen. Es sorgt auch dafür, dass Infektionen uns nicht lahmlegen. Und die Schutztruppe greift sogar bei körpereigenen Zellen ein, wenn diese ihre Aufgaben nicht ordnungsgemäß erfüllen. Erkranken aber einzelne Teile des Verteidigungssystems, beispielsweise an Krebs, hat das tiefgreifende Konsequenzen: Der Feind sitzt dann quasi in den eigenen Reihen und der lebenswichtige Prozess der Immunabwehr versagt.

Maligne Lymphome oder auch Lymphdrüsenkrebs heißen diese bösartigen Erkrankungen. Ursprung des Übels sind die Lymphozyten, weiße Blutkörperchen, die das Rückgrat unserer Immunabwehr bilden. Entarten diese Zellen, schwellen die Lymphknoten an: Die ersten Symptome sind Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Das Gewebe wuchert unkontrolliert und erfüllt seine normale Funktion nicht mehr – das Lebensprogramm der Zellen läuft Amok. Beim sogenannten Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Krankheiten, bei der sich meist die B-Lymphozyten, kurz B-Zellen, unkontrolliert vermehren und sich in den Lymphknoten, im Rückenmark oder anderem Gewebe sammeln.

Non-Hodgkin-Lymphome sind die fünfthäufigste Todesursache bei Tumorerkrankungen. Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose beträgt rund zwölf Jahre. In der EU gibt es etwa 230.000 NHL-Fälle, jedes Jahr kommen 70.000 neue Patienten dazu – mit steigender Tendenz. Trotz anfänglich guter Ansprechraten auf Chemo- und Strahlentherapie gibt es bislang keine umfassende Therapie, denn: Die erkrankten B-Zellen werden vom Immunsystem des Patienten weder als fremd erkannt noch bekämpft.

Nach individuell unterschiedlich langen krankheitsfreien Zeiten fangen die entarteten Zellen erneut an, sich zu vermehren. Der Patient erleidet einen Rückfall und die Ansprechrate auf eine konventionelle Behandlung verschlechtert sich.

Wirkstoffhernte: Matthäus Langer (Foto li.) schneidet Tabakpflanzen, die Proteine für einen Impfstoff gegen Lymphdrüsenkrebs in ihren Blättern produziert haben. Im Wuppertaler Labor haben Bayer-Forscher ein mehrstufiges, leistungsfähiges Aufreinigungsverfahren für die Proteine aus den Tabakgewächsen entwickelt. Norbert Schwarz (Foto re.) bereitet einen Versuch für die Pflanzenextrakte vor.

„Bei jedem NHL-Patienten unterscheiden sich die entarteten B-Zellen dadurch, dass auf ihren Oberflächen patientenspezifische Proteine – Antikörper – verankert sind. Man spricht von unterschiedlichen Idiotypen“, erklärt Professor Maurizio Bendandi, Hämatologe an der Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spanien (s. a. „Nachgefragt“). Soll das Immunsystem jedes Patienten in die Lage versetzt werden, den Tumor zu erkennen und zu bekämpfen, so müsste für jeden Patienten ein maßgeschneiderter Impfstoff hergestellt werden.

Individueller Impfstoff – maßgeschneidert für jeden Patienten

Das Ziel ist deswegen eine personalisierte Immuntherapie. Also ein patientenspezifischer Impfstoff, der die Tumorzellen für das Immunsystem gezielt an ihren spezifischen Oberflächenproteinen erkennbar macht. Die kranken B-Zellen kann das Immunsystem dann entweder gezielt vernichten oder es wird die Apoptose, ein Zellen-Selbstmordprogramm, ausgelöst. Forscher der ICON Genetics GmbH, eine Tochter der Bayer Innovation GmbH, haben nun eine hocheffiziente Methode zur Herstellung dieser tumor- und patientenspezifischen Proteine entwickelt. Das Immunsystem des Patienten soll Antikörper – also die Bio-Polizisten – gezielt gegen die Oberflächenmarker produzieren. Antikörper, auch Immunglobuline genannt, sind Y-förmige Eiweißmoleküle, die durch unseren Körper schwirren und mit ihren kurzen Armen fremde Substanzen markieren.

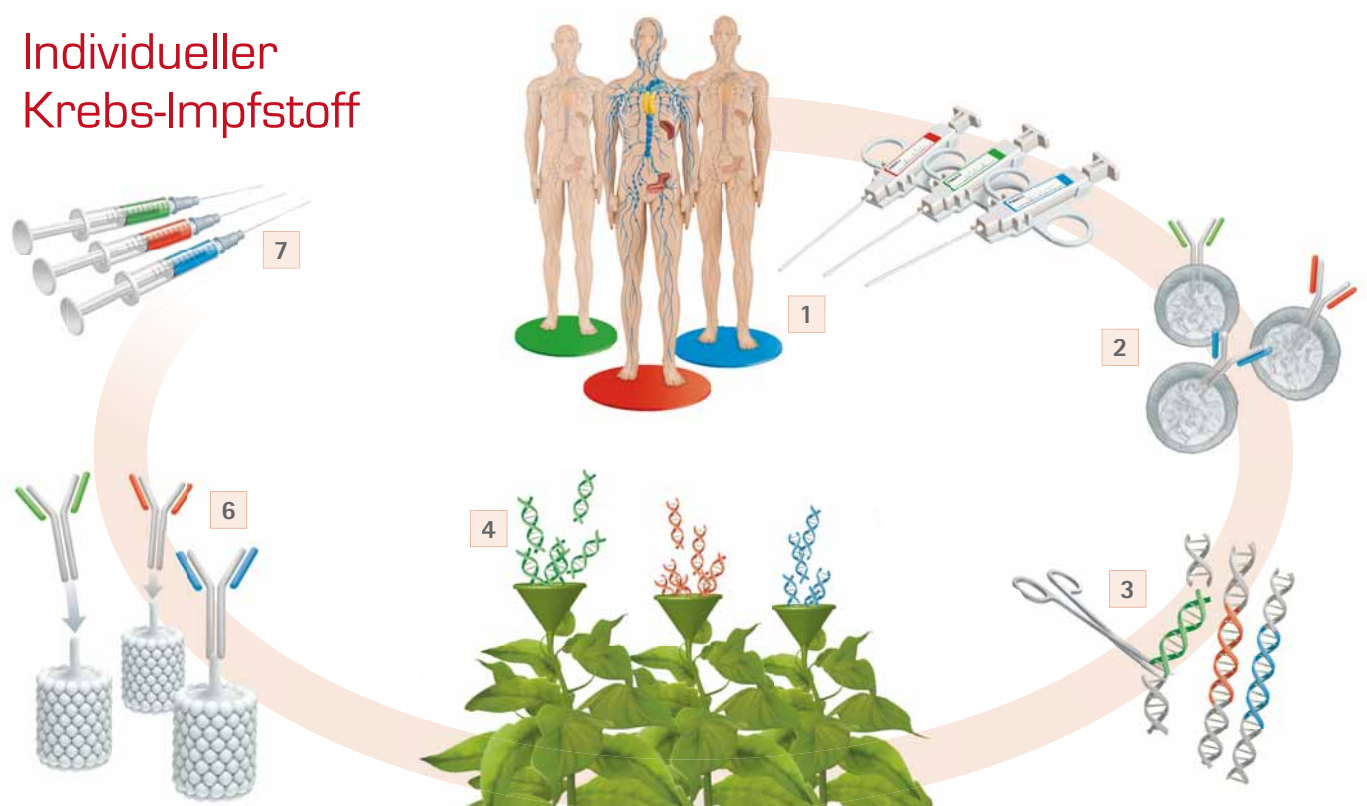


Die „Y-Polizei“ kann einen ganz bestimmten Feind an ihren spezifischen Oberflächenproteinen, den Antigenen, erkennen. Für einen optimalen Schutz braucht der Mensch Millionen verschiedener Immunglobuline.

Die Strategie: Die Y-förmigen Oberflächenproteine der B-Zellen besitzen auf ihren Armen charakteristische Sequenzen, die von B-Zelle zu B-Zelle unterschiedlich sind: die sogenannten Idiotypen. Diese werden vom Immunsystem als körpereigen betrachtet – bei einem Non-Hodgkin-Lymphom mit fatalen Folgen, denn deshalb versagt die körpereigene Abwehr. Der Impfstoff besteht aus biotechnologisch hergestellten Idiotypen, die das Immunsystem des Patienten alarmieren sollen. Eine Bio-Polizei wird ausgebildet: anti-idiotypische Antikörper. Diese sind genau gegen die auf den kranken B-Zellen sitzenden Idiotypen gerichtet. Der Impfstoff macht also das Immunsystem auf die fehlgeleiteten Zellen in seinen eigenen Reihen aufmerk-

sam – und leistet so Hilfe zur Selbsthilfe. Für die Herstellung der patientenspezifischen Idiotypen nutzen die Bayer-Experten Tabakpflanzen als sogenannte Bioreaktoren (s. a. „Tabak für die Gesundheit“, research 18, S. 36). „Damit das Gewächs zur Produktionsstätte der Proteine werden kann, schleusen wir den genetischen Bauplan des Tumor-Idiotyps mithilfe von Agrobakterien als Vehikel ins Innere der Blattzellen“, erklärt Dr. John-Edward Butler-Ransohoff, Global Project Leader für Plant made Pharmaceuticals bei der Bayer Innovation GmbH. „Das ursprüngliche Erbgut der Pflanze bleibt dabei unangetastet“, so der Chemiker. „Wir spielen der Protein-Synthese-Maschinerie lediglich eine neue Aufgabe zu. Ähnlich einer zusätzlichen Software für einen PC.“ Die Tabakpflanze produziert daraufhin ausreichende Mengen des gewünschten Proteins. Diese sogenannte magnICON®-Technologie hat sich bereits als erfolgreiche Methode etabliert: „Bislang wurden mehr als

Individueller Krebs-Impfstoff



Der Weg beginnt mit einer Biopsie: Mediziner entnehmen dem Patienten Tumorgewebe, meist aus den Lymphknoten, und isolieren die Krebszellen daraus (1). Auf deren Außenhülle sitzen charakteristische Eiweißstrukturen (2), die sogenannten Oberflächen-Immunglobuline – hier kurz Idiotypen genannt. Sie sind bei jedem Patienten unterschiedlich. Die Forscher müssen den genetischen Bauplan dieses Proteins enträtseln und vervielfältigen (3). Anschließend werden die Genschnipsel in die Blätter von Tabakpflanzen

geschleust (4). Da jeder Patient seinen maßgeschneiderten Impfstoff erhält, braucht auch jeder seine eigene Produktionsstraße dafür. Die Tabakpflanze kann die patientenspezifischen Idiotypen dank der eingeschleusten Genbausteine herstellen (5). Extrahiert und aufgereinigt koppelt man die Idiotypen dann an ein Trägermolekül, das aus einer Meeresschnecke stammt (6). Der individuelle Krebs-Impfstoff, verabreicht als Spritze (7), regt das Immunsystem des Patienten an: Es produziert Antikörper gegen die Tumorzellen im Lymphgewebe.



60 verschiedene Eiweißmoleküle von einfachen Proteinen für Grippeimpfstoffe bis zu komplexen Antikörpern zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen oder bösartigen Tumoren im Milligramm-Maßstab hergestellt", sagt Prof. Dr. Yuri Gleba, Geschäftsführer von Icon Genetics.

Um an den genetischen Bauplan für die patientenspezifischen Idiotypen zu gelangen, brauchen die Forscher eine Gewebeprobe des befallenen Lymphknotens. Die markante Eiweißstruktur der fehlgeleiteten Zellen dient den Wissenschaftlern quasi als Phantombild, das sie dem Immunsystem präsentieren wollen. Mit diesem Idiotyp-Impfstoff wollen Butler-Ransohoff und sein Team den Blick des Immunsystems für die Tumorzellen schärfen und so den Tumor bekämpfen.

In fünf Tagen: Tabakpflanze produziert Grundsubstanz für den Impfstoff

Zur Entwicklung der NHL-Krebsvakzine hat Bayer Innovation ein internationales Projektteam mit definierten Aufgaben zusammengestellt: So wurden neben der Entwicklung des pflanzenbasierten Expressionssystems magnICON® die Arbeiten zur Identifikation der genetischen Baupläne der Idiotypen bis hin zur Klonierung der Agrobakterien in Halle realisiert. Die Pflanzenanzucht optimierten Forscher im belgischen Gent bei Bayer CropScience/BioScience, und die Reinigung der Idiotypen wurde in Wuppertal bei der Bayer-HealthCare-Division Bayer Schering Pharma entwickelt. Ein interdisziplinäres Team aus Ingenieuren und Wissenschaftlern der Bayer Technology Services erarbeitete innovative Lösungen im Bereich der Produktionsverfahren, Logistik und Prozesssteuerung, um neuartige Produktionsanforderungen individualisierter Vakzine zu meistern und eine zielgerichtete Prozessoptimierung zu ermöglichen.

Nach dem Einbringen der Agrobakterien braucht eine Tabakpflanze durchschnittlich fünf bis zehn Tage, um ausrei-

chend Tumor-Idiotyp in ihren Zellen zu bilden. Anschließend wird geerntet, fein zerkleinert und der Idiotyp stufenweise von störenden Pflanzenproteinen und -bestandteilen aus dem „grünen Saft“ befreit. „Besonders wichtig ist, dass die Extraktion und die erste Reinigungsprozedur zügig ablaufen“, erklärt Dr. Jürgen Lenz, Laborleiter in der biotechnologischen Verfahrensentwicklung bei Bayer Schering Pharma in Wuppertal. „Sonst zerlegen pflanzliche Enzyme den patientenspezifischen Tumor-Idiotyp wieder in seine Bestandteile“, so der Chemiker weiter. Er und seine Mitarbeiter haben ein mehrstufiges, leistungsfähiges Aufreinigungsverfahren entwickelt: Der anfänglich sehr komplex zusammengesetzte Pflanzenextrakt läuft nach der Abtrennung von festen Bestandteilen über ein sogenanntes Affinitäts-Chromatographie-Gel. Damit werden die Idiotyp enthaltenden Immunglobuline von anderen Proteinen und Verunreinigungen sehr selektiv abgetrennt.

„Da jeder Patient seinen eigenen Impfstoff bekommen soll und somit seiner eigenen Tabakpflanzen bedarf, brauchen wir später viele identische Produktionsstraßen, um den Bedarf zu decken“, sagt Lenz. Das bedeutet auch eine neue logistische Herausforderung, die bei der Herstellung üblicher Arzneimittel nicht auftritt. Denn es muss sichergestellt werden, dass während der Produktion – also von der Gewebeentnahme, der sogenannten Biopsie, über das gentechnisch veränderte Agrobakterium mit dem Idiotypbauplan bis zur Abfüllung des patientenspezifischen Vakzins – keine Verwechslung erfolgt. Pro Patient rechnen die Wissenschaftler mit etwa fünf Kilogramm Pflanzenmasse. Daraus lassen sich mehrere hundert Milligramm Impfstoff gewinnen. Für die Therapie benötigt man allerdings nur wenige Milligramm des spezifischen Antikörpers. Den größten Teil der Ausbeute verschlingen Analytik und Rückstellmuster, die für mögliche spätere Tests aufbewahrt werden müssen. Für eine Therapie reicht es jedoch nicht aus, dem Patienten nur den nackten Tumor-Idiotypen zu verabreichen. Um eine

Sichtprüfung: Prof. Dr. Yuri Gleba und Thomas Prochaska (v. li.) kontrollieren Tabakpflanzen im Gewächshaus der Bayer-Tochter Icon Genetics in Halle. Zuvor haben Bayer-Forscher im Labor mit den Ergebnissen der Gelelektrophorese (re.) den genetischen Bauplan für das Protein bestimmt, das die Tabakpflanzen produzieren sollen.



erfolgreiche Impfung zu erzielen, braucht der Körper mehr als das Y-förmige Oberflächenprotein mit den krebsspezifischen Armen. „Man muss das Immunsystem wachrütteln, die sogenannte Tumor-Toleranz überwinden“, sagt Butler-Ransohoff, „Dazu koppeln wir den Tumor-Idiotyp mit einem Trägermolekül, einem fremden Protein, das den Organismus darauf aufmerksam macht.“ Dieses Eiweißmolekül versetzt das Abwehrsystem in erhöhte Reaktionsbereitschaft und leitet sozusagen die Ringfahndung im ganzen Körper ein.

Zuständig für den Weckruf ist ein Protein aus der kalifornischen Schlüssellochschnecke: Keyhole-Limpet-Hämocyanin oder kurz KLH heißt dieser Hilfsstoff. Gelangt er in unseren Körper, reagiert das Immunsystem vehement dagegen: KLH stimuliert die Lymphozyten, auch dem Körper bekannte Proteine, die mit KLH verbunden sind, als fremd zu erkennen. Und die Lymphozyten prägen sich bei der Verteidigung vor allem die chemische Struktur des angehängten Tumor-Idiotyps ein. Sie registrieren die maßgeschneiderten Arme und beginnen nun selbst, spezifisch auf den Tumor ausgerichtete anti-idiotypische Antikörper – eben diese spezialisierten Bio-Polizisten – herzustellen. Diese heften sich als Markierung an die entarteten Krebszellen der Patienten. Dank dieses Signals erkennen Killer-T-Zellen – auch ein Teil der Bio-Polizei – das entartete Gewebe und vernichten es. „Die präklinische Phase für die idiotypischen Impfstoffe haben wir gerade abgeschlossen“, erklärt Butler-Ransohoff. „Jetzt steht die erste klinische Phase für den Wirkstoff auf dem Programm.“ Läuft alles gut, können Patienten mit dem Non-Hodgkin-Lymphom vielleicht in einigen Jahren auf eine aussichtsreiche und ursächliche Therapie hoffen. Eine erste Pilotanlage mit Tabakpflanzen zur Produktion der Idiotypen für die „Y-Strategie“ hat Bayer bereits im Juni 2008 in Halle eröffnet.

 www.lymphome.de
Die Seite des Kompetenznetzes „Maligne Lymphome“ bietet weiterführende Informationen zum Thema.

Zähflüssiger Tabak: Die Forscher Franziska Jarczowski und Dr. Stefan Herz (v. li.) von ICON Genetics GmbH, einer Tochter der Bayer Innovation GmbH, füllen das homogenisierte Extrakt aus der Tabakpflanze zur weiteren Verarbeitung ab.



Nachgefragt



Lernprogramm fürs Immunsystem

Professor Dr. Maurizio Bendandi, Hämatologe an der Clínica Universidad de Navarra, Pamplona (Spanien), hat die wichtigsten Studien über das Non-Hodgkin-Lymphom geleitet. „research“ sprach mit ihm über die Therapie und deren zukünftige Chancen.

Mit welcher Strategie versuchen Sie, den Patienten mit Lymphdrüsenkrebs zu helfen?

Im Grunde ist die Behandlung mit Antikörpern eine Möglichkeit, dem Immunsystem des Erkrankten etwas beizubringen: Es soll die Krebszellen selbst erkennen und auf seine Weise vernichten, also Killer-T-Zellen aktivieren oder das Selbstmordprogramm der Tumorzellen einleiten.

Was passiert im Körper des Erkrankten, wenn er das Medikament injiziert bekommt?

Dem Abwehrsystem wird sozusagen auf einen Schlag bewusst, dass es krankhafte Zellen übersehen hat. Durch das spezifische Oberflächenprotein weiß die Körperpolizei, welche Strukturen sie suchen und vernichten muss. Ist das erfolgreich, produziert das Immunsystem selbstständig Antikörper, die die Krebszellen markieren und nun von der Körperabwehr erkannt werden können.

Was sind die größten Herausforderungen während Ihrer Forschungsarbeit und der Patientenstudien?

Besonders schwierig wird es sein, Mediziner und Behörden zu überzeugen, dass für diese Art der Immuntherapie konventionelle klinische Studien nicht der beste Ansatz sind. Denn schließlich handelt es sich um eine personalisierte Therapie. Ebenso ist der Erfolg sehr individuell, und den überzeugendsten Beweis dafür kann eben nur der Patient oder die Patientin selbst liefern.

Besteht die Möglichkeit, diesen Therapieansatz auf andere Krebsformen zu übertragen?

Im Prinzip schon. Die Voraussetzung ist, dass man tumorspezifische Proteine auf den Krebszellen identifizieren kann. Man braucht sozusagen einen besonderen Angriffspunkt auf der Zelloberfläche, auf deren Basis sowohl therapeutische Antikörper als auch Impfstoffe hergestellt werden können.