

# TUMORZELLEN ENTSORGEN

Mit Immuntherapien, wie sie am Universitätsspital entwickelt werden, können bestimmte Tumorkranke erfolgreich behandelt werden. Impfungen gegen Krebs liegen aber noch in weiter Ferne. Von Susanne Haller-Brem

Die Frage, ob das Immunsystem Krebs verhindern, kontrollieren oder hinauszögern kann, wurde im letzten Jahrhundert kontrovers diskutiert. Nachdem das Pendel einige Male in die eine oder andere Richtung ausgeschlagen hat, kristallisierte sich im letzten Jahrzehnt ein klares Ja heraus. Heute ist unbestritten, dass Menschen und Tiere mit Immundefekten viel häufiger an Krebs erkranken als ihre gesunden Artgenossen. Ausserdem weiss man, dass das menschliche Immunsystem durchaus in der Lage ist, bösartige Zellen zu zerstören.

Nur ist diese Antitumor-Antwort äusserst schwierig auszulösen. «Dank den Fortschritten in der immunologischen Forschung weiss man inzwischen, welche Komponenten des Immunsystems bei der Tumorabwehr eine Rolle spielen und weshalb Krebszellen durch die Maschen der Immunabwehr schlüpfen können», erzählt Christoph Renner von der Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich. Mit diesem Wissen lassen sich immer effizientere Immuntherapien für Krebskranke entwickeln. Allerdings werden erst so genannte passive Immuntherapien mit spezifischen Antikörpern bei gewissen Krebsarten routinemässig eingesetzt. Die Entwicklung von aktiven Immuntherapien – das heisst «Impfungen gegen Krebs» – stehen bei ersten positiven Ansätzen indes noch am Anfang. «Vor euphorischen Schlagzeilen zum Thema Krebsimpfung in den Medien kann zum jetzigen Zeitpunkt nur gewarnt werden», meint der Onkologe nüchtern.

## WIE EIN TARNKAPPENBOMBER

Unser Immunsystem funktioniert gut bei der Abwehr von Krankheitserregern. Krebszellen hingegen sind niemals so fremd wie Viren, Bakterien oder Pilze. Da sie trotz aller Veränderungen immer noch viele Merkmale des Gewebes tragen, aus dem sie ursprünglich

stammen, können sie der körpereigenen Abwehr entkommen. Erschwerend kommt hinzu, dass Tumorzellen oft Botenstoffe abgeben, die die Immunantwort hemmen. Ausserdem können sich viele Krebszellen enorm gut tarnen. «Solche Tumorzellen bewegen sich wie Tarnkappenbomber ungeschen durch den Körper», erklärt Christoph Renner.

Um effiziente Immuntherapien zu entwickeln, suchen die Forscher nach Merkmalen, die Krebszellen von gesunden Zellen unterscheiden. Dabei haben sich bestimmte Proteine auf der Oberfläche von Krebszellen als besonders vielversprechend erwiesen. Solche Zielstrukturen – im Fachjargon tumorassoziierte Antigene – wurden als Erstes beim Melanom (Schwarzer Hautkrebs) nachgewiesen. Inzwischen sind Tumorantigene bei vielen weiteren Krebsarten gefunden worden.

## HEILUNGSSCHANCEN ERHÖHEN

Stellt man nun gegen solche Tumorantigene hochspezifische – monoklonale – Antikörper her und injiziert sie den Patienten, binden diese zielgerichtet an die Krebszellen und lassen gesunde Zellen in Ruhe. Die Antikörper-Bindung führt dazu, dass die Tumorzellen der körpereigenen «Entsorgung» zugeführt werden und verschwinden. Laut Christoph Renner sind passive Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern inzwischen bei der Behandlung von Darm-, Lungen- und Brustkrebs sowie bei Lymphomen zugelassen. «Gerade bei Lymphomen können wir durch Antikörper-Gaben in Kombination mit Chemotherapie höhere Heilungsraten erreichen», sagt Renner. «Auch bei Brustkrebs senkt eine Antikörpertherapie bei rund einem Viertel aller Patientinnen das Rückfallrisiko deutlich.» Antikörper werden leider schnell abgebaut. Bereits nach 10 bis 14 Tagen ist im Körper nur noch die Hälfte vorhanden.



*Diagnose Krebs? Das Immunsystem kann helfen,*



*Tumore zu bekämpfen.*

Damit der Schutz gegeben ist, müssen deshalb die an sich schon teuren Injektionen häufig wiederholt werden. Christoph Renner und sein Team identifizieren und charakterisieren ständig neue Tumorantigene und versuchen verbesserte Antikörper herzustellen. Das ist ihnen vor kurzem bei Antikörpern zur Therapie von Lungenkrebs gelungen. Doch längst nicht alle Tumorantigene eignen sich gleich gut für die Krebsbekämpfung mit Antikörpern. Mit Hilfe von Biomarkern versuchen die Zürcher Onkologen nun vorherzusagen, welche Patienten von einer Immuntherapie profitieren können und welche nicht.

#### «GEDÄCHTNISZELLEN» SCHAFFEN

Der zunehmende Erfolg der passiven Immuntherapien weckt natürlich die Hoffnung, bald könnten auch aktive Immuntherapien, sprich Impfungen gegen Krebs, zur Verfügung stehen. Der grosse Vorteil einer Impfung besteht darin, dass das körpereigene Immunsystem Abwehrmassnahmen gegen körperfremde Strukturen aufbaut. Antikörper müssten somit nicht mehr von aussen injiziert werden, sondern die Abwehr würde nach einer Impfung über so genannte «Gedächtniszellen» über Jahre funktionieren. Doch wie sich das Immunsystem spezifisch gegen den Tumor aktivieren lässt, ist bis heute noch unklar und wird unter anderem auch von der Arbeitsgruppe um Alexander Knuth, Direktor der Klinik für Onkologie, erforscht.

Welches ist das beste Antigen, um einen Impfstoff herzustellen? Oder: Wie muss man impfen und welchen Hilfsstoff muss man zugeben, damit eine gute Immunantwort entsteht? Solche Fragen versucht Knuth mit seinem Team zu beantworten. Inzwischen weiss man, dass Antigene im Immunsystem auch optimal präsentiert werden müssen, damit eine gute Immunantwort zustande kommt. Dafür sind so genannte dendritische Zellen zuständig. Dieser Zelltyp sorgt dafür, dass Antigene als Fremdkörper erkannt und im Immunsystem regelrecht als solche «herumgezeigt» werden. Im Rahmen einer klinischen Studie am Universitätsspital untersuchen die Forscher gegenwärtig die Wirksamkeit einer Impfung gegen Prostatakrebs. Resultate sind frühestens in zwei Jahren zu erwarten.

# ZÜRICHS GENIALER SCHNITTARZT

Die aktive Immuntherapie von Krebserkrankungen ist laut Christoph Renner zumindest theoretisch ein optimaler und aussichtsreicher Weg. Er ist überzeugt, dass molekular gut definierte Tumorantigene und neue Hilfsstoffe der aktiven Immuntherapie zu Erfolg verhelfen werden. Ein weiterer Grund für die bisher häufig noch wenig überzeugenden klinischen Ergebnisse von Krebsimpfungen sieht der Onkologe auch darin, dass diese neuen Therapien erst in einem Endstadium der Krebserkrankung angewendet werden. «Die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden braucht viel Zeit», sagt Renner. Schliesslich hat es mehr als 20 Jahre gedauert, bis monoklonale Antikörper Eingang in die Therapie gefunden haben.

Gerade im Zusammenhang mit der seit kurzem zugelassenen Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs sind in den Medien immer wieder Schlagzeilen über den Durchbruch bei Krebsimpfstoffen zu lesen. «Doch man muss beachten, dass diese Impfung nicht gegen Krebs direkt wirkt, sondern gegen bestimmte Viren, die das Risiko für gewisse Tumorarten erhöhen», betont Renner. Ganz generell ist der Onkologe davon überzeugt, dass immuntherapeutische Verfahren auch in Zukunft keinen Ersatz für Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie darstellen. «Passive Immuntherapien haben sich aber bereits jetzt als vierte Säule der Krebsbekämpfung durchgesetzt – sie sind zwar teuer, aber nebenwirkungsarm und zum Teil bereits mit überzeugender Wirksamkeit», bilanziert er.

**KONTAKT** Prof. Christoph Renner, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich (USZ), christoph.renner@usz.ch; Prof. Alexander Knuth, Klinik und Poliklinik für Onkologie, USZ, alexander.knuth@usz.ch

**ZUSAMMENARBEIT** Zentrum für klinische Forschung, USZ; Kliniken und Institute des USZ insbesondere Institut für Pathologie; Universität Zürich und ETH/Paul Scherrer Institut; Ludwig Institut for Cancer Research in New York und Melbourne; Universität Heidelberg; Universität Frankfurt; Mie University, Japan

**FINANZIERUNG** SNF, Oncosuisse, Krebsliga Zürich, Cancer Research Institute, Wilhelm-Sander-Stiftung und Ludwig Institut for Cancer Research

**Jakob Ruf (1505–1558) war Zürcher Stadtchirurg, Humanist und Theaterautor. Die Germanistin Hildegard Elisabeth Keller und ihr Team haben Zürichs vergessenen Sohn wiederentdeckt. Von Katja Rauch**

Jakob Ruf war Chirurg, Theater- und Flugblattautor und ein äusserst vielseitig begabter Vermittler zwischen verschiedenen Welten. Doch gerade das, was eigentlich seinen Nachruhm hätte begründen sollen, prägte sein posthumes Schicksal auf ganz andere Weise: Die Medizinhistoriker, die sich später für ihn interessierten, hatten keine Ahnung vom Theater, und die Germanisten keine Ahnung von der Medizin. So spaltete sich die Figur langsam auf und wurde von der Wissenschaftsgeschichte des 20. Jahrhunderts vollkommen vergessen. Konrad Gessner und Paracelsus? Ja sicher. Aber Jakob Ruf? Nie gehört. Dabei sind Leben und Werk dieses «Selfmademan» aus dem 16. Jahrhundert nicht weniger interessant als die seiner beiden berühmten Zeitgenossen. Die Zürcher Mediävistin Hildegard Elisabeth Keller und ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben diesen vergessenen Sohn Zürichs in jahrelanger akribischer Spurensuche aus dem Dunkel der historischen Archive wieder ans Licht geholt.

## VOM WAISENKNABEN ZUM STADTCHIRURGEN

Jakob Ruf wurde um 1505 – wahrscheinlich – in eine arme Bäckerfamilie hineingeboren. Ganz sicher ist das nicht, wie so vieles in seiner Biografie. Als gewiss gilt jedoch, dass Ruf aus Konstanz stammte, als Waisenkind eine Zeit lang seine vier jüngeren Geschwister durchbringen musste und dann ins Kloster kam. Doch zum stillen Mönchsleben fühlte er sich nicht berufen. Lieber zog er als Scherer-gehilfe in die Welt hinaus, behandelte Wunden, schröpfte, liess zur Ader und spezialisierte sich schliesslich darauf, Blasensteine zu schneiden und den Star zu stechen, ohne Narkose versteht sich. Zum Studieren hätte sein Geld nicht

gereicht, aber als «Schnittarzt» muss Ruf hervorragend gewesen sein. Jedenfalls ist nicht überliefert, dass er jemals jemanden «verschnitt» hätte. Im Gegenteil, Rufs Ruf war so gut, dass die Stadt Zürich den Fremden aus Konstanz bald zu ihrem städtischen «Chirurgus» berief. Bereits dieser soziale Aufstieg vom armen Waisenknaben zum angesehenen Stadtchirurgen war für jene Zeit aussergewöhnlich genug, auch wenn die Umwälzungen der Reformation damals Möglichkeiten eröffneten, die lange vorher und lange nachher undenkbar gewesen wären. Der tatkräftige Jakob Ruf wusste seine Chancen auf jeden Fall zu packen.

## «TROSTBÜCHLEIN» FÜR HEBAMMEN

Ruf war eine Ausnahmeerscheinung: In der Augenheilkunde und vor allem in der Geburtshilfe gehörte er zu den Pionieren. Chirurgen galten damals als Handwerker, nicht als Gelehrte. So war auch Ruf zuerst einmal ein Mann der Praxis, anders als die meisten studierten Ärzte jener Zeit, die mehr schrieben als kurierten. Als Stadtchirurg von Zürich war Jakob Ruf unter anderem für die Ausbildung der Hebammen zuständig. Für diese schrieb er sein «Trostbüchlein», ein reich bebildertes Praxishandbuch zur Embryologie und Geburtshilfe, das den europäischen Buchmarkt eroberte. Dieses Lehrbuch von 1554 richtete sich explizit an ein weibliches Publikum: neben den Hebammen auch an alle Frauen, die ein Kind erwarteten. Obwohl sich das Buch «nur» an Frauen richtete, vereinfachte er nichts, sondern präsentierte das relevante Wissen des 16. Jahrhunderts ohne Abstriche. Den Hebammen sollte dieses Wissen als «Trost» bei ihrer schwierigen und verantwortungsvollen Aufgabe dienen. Natürlich warf Ruf dabei