

# Mit Viren gegen Krebs

Die Schulmedizin hat Viren als Helfer gegen Krebserkrankungen (wieder-)entdeckt. Sensationsmeldungen gibt es noch keine. Aber interessant ist die Forschung schon jetzt

Von Werner Stingl

Die Vorstellung ist fantastisch: Im Körper des Krebspatienten zirkulieren Viren, die gezielt Krebszellen ansteuern und entern. Die Eindringlinge vermehren sich in der eroberten Krebszelle, bis sie zerbricht (Onkolyse).

Aus jeder so zerstörten Krebszelle werden tausend- bis millionenfach neue Viren freigesetzt, die ihrerseits für ihre Vermehrung bis dahin noch nicht infizierte Krebszellen in Besitz nehmen und sie dabei vernichten. Dieser Schneeball-effekt setzt sich solange fort, bis der Körper von allen Krebszellen befreit ist.



Danach werden auch die Viren vom Immunsystem eliminiert oder zumindest so weit in Schach gehalten, dass von ihnen selbst keine Gefahr für den Organismus ausgeht.

Ob es je gelingen wird, diese idealtypische Vorstellung in die Tat umzusetzen, ist unklar. Aber erste Schritte in diese Richtung sind bereits gegangen.

## Viren als Feinde...

Auch im Zusammenhang mit Krebs dürften Viren den meisten eher als potenzieller Fluch denn als möglicher Segen gegenwärtig sein. Schon lange werden Viren als Auslöser oder Wegbereiter so mancher bösartigen Erkrankung vermutet, und bei einigen Krebsformen ist eine solche Kausalität bereits gesichert. So kann bekanntlich eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B- oder dem Hepatitis-C-Virus nach vielen Jahren in einen Leberkrebs münden.

Auch weiß man heute, dass einige sexuell übertragbare humane Warzenviren (Papillomaviren) vor allem an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs beteiligt sind.

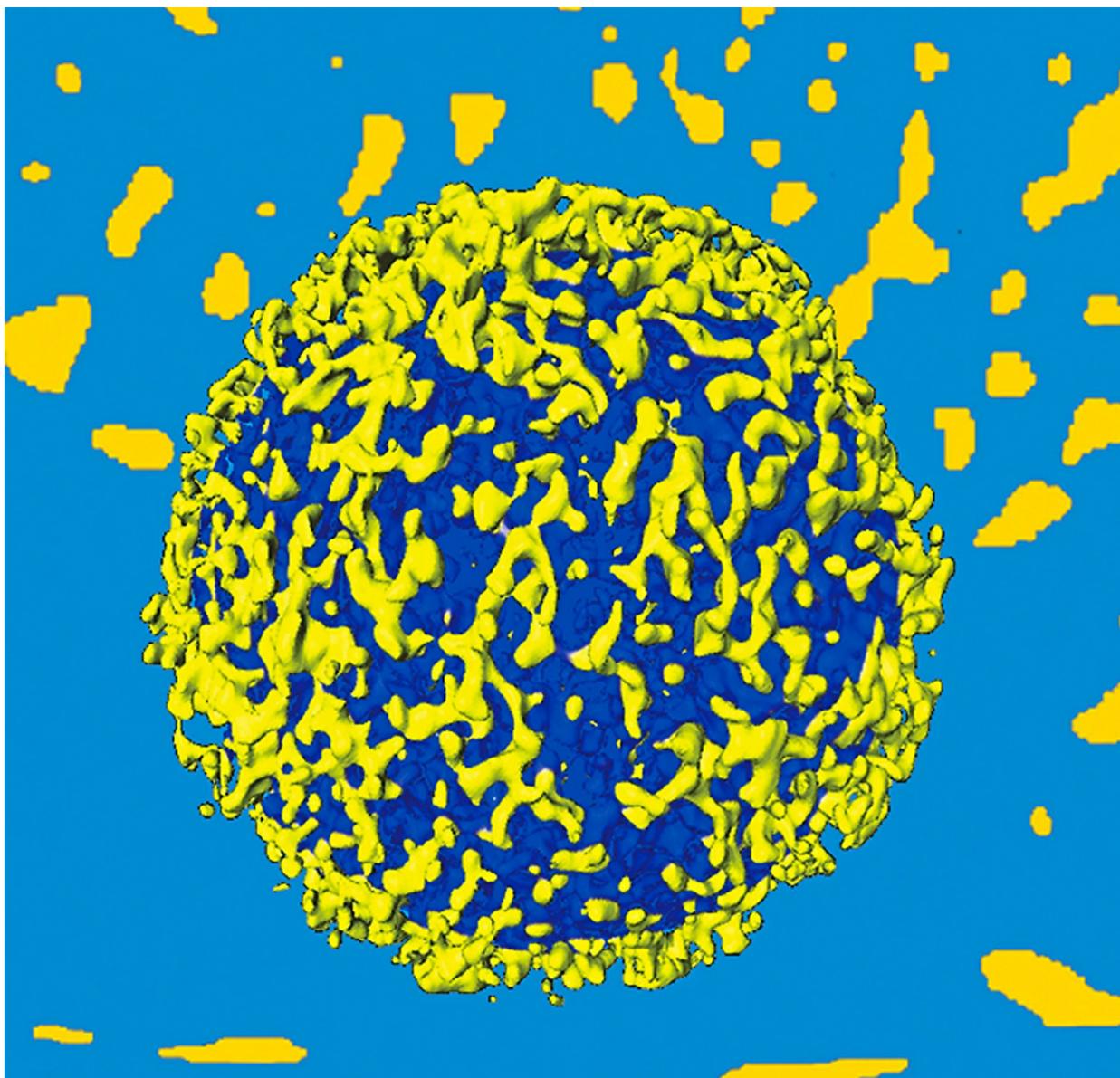
## ...oder Verbündete?

Doch Viren können offenbar auch anders. Aus der Medizingeschichte sind schon lange sporadische Berichte überliefert, wonach bei Krebspatienten die bösartige Erkrankung nach einer hinzugefügten und überwundenen Virusinfektion verschwunden oder zumindest eine zeitlang deutlich gebessert war.

So dokumentierten Ärzte in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts die Krankengeschichte eines afrikanischen Jungen, dessen Krebsgeschwulst im Gesicht sich nach einer Maserninfektion komplett zurückbildete.

## Schwerer Anfang

Erste Versuche, Krebspatienten in heilsamer Absicht gezielt



Die Rekonstruktion eines Herpes-simplex-Virus, auf dem die Hoffnungen der Forscher ruhen.

Foto: dpa

mit Viren zu infizieren, brachten allerdings nicht den erwünschten Erfolg. Im Gegenteil: Oftmals passierte gar nichts, und manchmal gab die Infektion dem vom schweren Krebs angeschlagenen Körper den Rest. Die Patienten verstarben infolge der guten Absicht beschleunigt oder waren kränker als vorher.

Mit dem Aufkommen effektiverer Chemo- und Strahlentherapien wurde die Virustherapie vorübergehend weitgehend vergessen.

## Neues Interesse

Auch moderne Chemo- und Strahlentherapien stoßen infolge nachlassender Wirksamkeit oder zunehmender Nebenwirkungen besonders bei fortgeschritten erkrankten Krebspatienten oft an Grenzen. Die Forschung sucht deshalb intensiv nach neuen Therapie-Alternativen. Unter anderem hat man sich dabei ab den 1990er Jahren wieder den Viren als möglichen Krebszellenkillern („Onkolytische Viren“) zugewandt.

Grundlagenwissenschaftler konnten zwischenzeitlich im Labor in Zellkulturen nachweisen, dass zahlreiche Viren tatsächlich bevorzugt Krebszellen entern, sie für die eigene Vermehrung nutzen und sie dabei zerstören. Offensichtlich können Viren an Krebszellen infolge von Besonderheiten in deren Oberflächenstruktur leichter andocken als an gesunden Zellen – und auch für die Virusabwehr sind entartete Zellen nachweislich oft schlechter gerüstet als gesunde.

Im Körper ist die Sache allerdings etwas komplizierter als im Reagenzglas. Denn interpretiert das Immunsystem die in therapeutischer Absicht verabreichten Viren als zu bekämpfende Eindringlinge, werden sie oft schon zerstört, bevor sie

die anvisierten Krebszellen erreicht haben.

Andererseits besteht natürlich nach wie vor die Gefahr, dass die therapeutische Infektion entgleitet und die Viren nicht nur Krebszellen, sondern den gesamten Patienten in Mitleidenschaft ziehen.

## Die Kandidaten

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Viren auf ihre Eignung zum Einsatz in der Krebstherapie geprüft. Aus-sichtsreiche Kandidaten sind unter anderem verschiedene Herpes-, Erkältungs- und Grippeviren sowie Masernimpf- und Pockenimpfviren.

Neben menschen-spezifischen Viren wurden auch bereits reine Tierviren ins Visier genommen; etwa ein Nagetiere befallendes, aber für Menschen harmloses sogenanntes Parvovirus, das in Tierexperimenten und ersten Pilotversuchen an Patienten günstige Effekte

beim Glioblastom, einem besonders gefährlichen Hirntumor, gezeigt hat.

Um Wirtszellen für die eigene Vermehrung nutzen zu können, braucht dieses Virus ein Enzym, das in gesunden menschlichen Zellen nicht vorkommt. Bei über einem Drittel aller Glioblastome ist in den entarteten Zellen dieses Enzym aber zugegen – und bietet damit einen selektiven Angriffspunkt für per Injektion eingebrachte Parvoviren, fanden Forscher um Professor Jean Rommelaere vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg heraus.

## Genetisch verändert

Auch wenn bereits die natürlichen Stammformen vieler Viren ein onkolytisches Potenzial besitzen, versucht die Wissenschaft, diese Ausgangsviren für ihren Einsatz in der Krebstherapie zu optimieren. Nebenwirkungswahrscheinlichkei-

ten wie insbesondere das Risiko schwererer Infektionen sollen minimiert und die den Tumor schädigenden Eigenschaften gesteigert werden.

Dazu baut man etwa Gene in das Virus ein, die in Tumorzellen ein Selbstmordprogramm aktivieren oder sie so verändern, dass sie für das Immunsystem angreifbarer werden.

## Der Vorreiter

In Europa wurde das erste und bislang einzige Viruspräparat zur Krebstherapie Ende 2015 zugelassen. Dabei handelt es sich um ein modifiziertes Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV 1) für Patienten mit nicht mehr operierbarem, fortgeschrittenem metastasiertem malignem Melanom, dem gefährlichsten schwarzen Hautkrebs.

HSV 1 dürfte vielen als Verursacher der Lippenherpes-Bläschen bekannt sein. Dass diese Viren, mit denen schätz-

ungsweise über 90 Prozent aller Menschen infiziert sind, eine besondere Affinität zu Melanomzellen haben, wusste man bereits aus anderen Zusammenhängen.

Denn wie etwa der Herpes-Spezialist Professor Andreas Sauerbrei vom Universitätsklinikum Jena auf eine frühere Anfrage mitteilte, werden HSV-Viren für die Forschung schon lange in Melanomzellen gezüchtet, weil sie darin weit besser gedeihen als in normalen Körperzellen.

## Tarnkappe runter

Für die therapeutische Anwendung wurde den Herpesviren ein zusätzliches Gen eingebaut, das die infizierten Krebszellen veranlasst, einen Botenstoff zu produzieren, der die systemische Immun-Antwort gegen sie verstärkt. Die in und um Melanome injizierten modifizierten Herpesviren werden den Melanomzellen also auf doppelte Weise gefährlich: Sie haben selbst ein krebszellzerstörendes Potenzial und regen zugleich die Abwehrkompetenz des Körpers an, erklärte auf einer wissenschaftlichen Veranstaltung in München zuletzt Professor Robert H.I. Andtbacka vom Huntsman-Krebs-Institut aus Salt Lake City im US-Bundesstaat Utah.

In von Andtbacka geleiteten Zulassungsstudien konnte die stark beschränkte durchschnittliche Überlebenszeit fortgeschritten erkrankter Melanompatienten mit dem Herpesvirenpräparat im Vergleich zur Standardtherapie um einige Monate verlängert werden.

Dieser Lebenszeitgewinn mag vorerst bescheiden erscheinen. Er öffnet aber eine neue Tür. In den nächsten Jahren wird herauszufinden sein, inwieweit ein früherer Einsatz oder die Kombination mit anderen neuen Krebstherapeutika die Prognose weiter verbessert. Auch wird das Herpesvirenpräparat inzwischen bei anderen bösartigen Tumoren untersucht.

## Vor der Zulassung?

Einer der deutschen Pioniere in der Erforschung onkolytischer Viren ist Professor Ulrich M. Lauer vom Universitätsklinikum Tübingen. Unter anderem wählte Lauer Pockenimpf- und Masernimpfviren als Ausgangsbasis für gentechnisch aufgerüstete onkolytische Viren.

Impfviren hätten ihre Verträglichkeit bereits bei ihrem ursprünglichen breiten Einsatz unter Beweis gestellt. Allerdings kommen für die Krebstherapie rund 10.000-fach höhere Dosen als zur Schutzimpfung zum Einsatz.

Um ihre ohnehin vorhandene destruktive Wirkung gegen Krebszellen noch zu verstärken, wurde den Masernimpfviren ein Selbstmordgen eingebaut, das sie mit der Infektion in die Krebszelle tragen und so deren Absterben zusätzlich vorantreiben.

Die Pockenimpfviren wurden mit einem Gen ausgestattet, das infizierte Zellen veranlasst, einen Stoff zu bilden, der Abwehrzellen anlockt.

Aktuell läuft in Tübingen eine Zulassungsstudie mit per Infusion in die Leber eingebrachten modifizierten Pockenimpfviren bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs an. Voraussichtlich Ende 2018 soll eine vergleichbare klinische Studie mit den modifizierten Masernimpfviren beginnen.

## MASERN UND POCKEN

### Eine kleine Virenkunde

Viren können sich nicht eigenständig vermehren und haben nicht mal einen eigenen Stoffwechsel. Sie bestehen gewissermaßen nur aus genetischer Information, mit der sie Wirtszellen die eigene Vermehrung aufzwingen. Wirtszellen gehen im Zuge dieses Missbrauchs meist zugrunde.

- Masernimpfviren sind abgeschwächte Masernviren. Ursprünglicher Zweck war und ist, den Organismus gegen Masernviren zu immunisieren, ohne dies mit einer manchmal komplikations-trächtigen Wildvirusinfektion zu erkaufen.
- Pockenimpfviren sind von



Impfstoff gegen Masern.

Foto: dpa

Tierpockenviren abgeleitete Impfviren, die infolge einer Kreuzimmunisierung gegen die weitaus gefährlicheren Humanpocken schützten.

Da Humanpocken als ausgestorben gelten, wurde die Pockenschutzimpfung Ende der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts eingestellt.