

CRP Santé / Laboratoire national de la Santé

# Impfen gegen Karzinogene?

Forschungsprojekt nunmehr in der dritten Phase

VON LIZA GLESENER

Ab frühestem Kindesalter wird der Mensch geimpft. Die Prozedur ist eine vorbeugende Maßnahme: Die Impfung hilft dem Körper, sich in Zukunft besser gegen verschiedene Krankheiten zu wehren. Generell werden Impfungen gegen bakteriell oder viral bedingte Infektionskrankheiten angewendet, doch bereits seit geraumer Zeit experimentieren Forscher mit anderen Einsatzgebieten – so auch Prof. Dr. Claude P. Muller und sein Team des Luxemburger Instituts für Immunologie (Centre de recherche public-Santé / Laboratoire national de la Santé).

In Zusammenarbeit mit mehreren Universitäten und dank Finanzierung des Fonds national de la Recherche und des Hochschul- und Forschungsministeriums beschäftigen sie sich mit der Entwicklung von Impfstrategien gegen Karzinogene, d. h. krebsverursachende Substanzen. Die besondere Aufmerksamkeit der Forscher gilt dabei dem allgegenwärtigen Benz[a]pyren (B[a]P), einem Stoff, der bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material entsteht. Muller beschreibt die Arbeit seines Teams im Projekt „Tobavac“ als „proof of concept“, Nachweis der Machbarkeit. Kann man die Funktionalität der Impfstrategie mit diesem Stoff belegen, kann das Modell in Zukunft auch auf andere Substanzen übertragen werden.

### Karzinogen wirkt nicht wie Viren oder Bakterien

Bereits im Ansatz galt es, eine steile Hürde zu überwinden: Das menschliche Immunsystem reagiert nicht auf pures B[a]P. Doch eben diese Reaktion des Körpers ist die Voraussetzung einer wirksamen Impfung! Dringen Viren (oder Bakterien) in unseren Körper ein, wird ein natürliches Abwehrsystem aktiviert: Makrophagen, sogenannte Fresszellen, vernichten das Virus selbst, T-Zellen zerstören infizierte Körperzellen und B-Zellen produzieren für jeden Krankheitserreger spezifische Antikörper, welche sich am Erreger selbst und an infizierten Zellen festsetzen. Dies wiederum vereinfacht es den Makrophagen: gebundene Antikörper sind für sie ein Signal zur Vernichtung.

Bei einer Erstinfektion braucht dieser Prozess einige Zeit, doch im Falle einer zweiten Infektion hat unser Immunsystem nicht ein,



Einer Impfung gegen krebsverursachende Stoffe auf der Spur: Claude P. Muller und sein Team. (FOTO: LNS)

sondern gleich zwei Assen im Ärmel. Ein Teil der Antikörper verbleibt nach der ersten Infektion im Körper und kann nun wesentlich schneller und effizienter auf den Eindringling reagieren. Außerdem bilden einige der B-Zellen sich zu sogenannten Gedächtniszellen um: Wird dieser spezifische Antikörper wieder gebraucht, können sie sich rasant vermehren und zur Massenproduktion übergehen. Dies ist das Prinzip der Impfung: So wird bei einer aktiven Vakzination entweder eine abgetötete, abgeschwächte oder fragmentierte Form eines Krankheitserregers oder auch dessen Toxin in den Körper eingebracht, um eine kontrollierte Erstreaktion des Immunsystems auszulösen. Dringt nun der echte Krankheitserreger ein, kann der Körper sofort reagieren und oft eine Erkrankung verhindern.

Doch zurück zu den Karzinogenen: Damit das Immunsystem auch auf diese reagiert, bedienten sich die Forscher um Muller eines Tricks – sie entwickelten ein Konjugat-Vakzin. Traditionell besteht ein solches Vakzin aus einem Protein-Träger, auf den das Immunsystem stark anspringt und aus aufgepfropften kleineren Molekülen, die – allein – nur eine kleine oder gar keine Reaktion auslösen. Gemeinsam sind sie stark: Ist das Immunsystem erst mal durch das Trägerprotein angekurbelt, re-

agiert es auch auf die kleineren Moleküle. Obwohl die Technik an sich schon erprobt ist, so ist doch ihre Nutzung im Zusammenhang mit B[a]P eine Innovation, der sich bisher eher wenige Forscher gewidmet haben.

### Erste Erfolge, aber noch viele Hürden

Erste Erfolge gibt es bereits zu veruchen: B-Zellen reagieren nachgewiesenerweise mit B[a]P-spezifischen Antikörpern, T-Zellen und Makrophagen nehmen das Konjugat auf und bauen es ab. Allerdings bedeutet dies nicht unbedingt – wie für Viren und Bakterien gültig –, dass das B[a]P nun unschädlich ist; in diesem Fall ist der Prozess noch komplexer. Ersten wird das B[a]P in den Immunzellen nicht abgebaut, sondern nur vom Komplex getrennt. Für seinen Abbau sind gewisse Enzyme, wie CYP1A1, erforderlich. Zweitens ist es eben die Metabolisierung, d. h. das Zerlegen in seine Einzelteile, die bei B[a]P das Problem darstellt. Der Stoff an sich ist relativ harmlos, aber in seinem Abbauprozess entstehen ungefähr 10 Prozent für den Körper gefährliche Metaboliten. Diese reagieren mit unserer DNA und rufen, je nachdem, wo sie sich festsetzen, krebsverursachende Mutationen hervor.

Trotzdem ist das Konjugat-Vakzin sehr vielversprechend. „Die

Produktion von CYP1A1 wird hochreguliert, wenn B[a]P in die Zellen gelangt“, erklärt Muller. Kurz: Um so mehr B[a]P, um so mehr CYP1A1, umso mehr krebsverursachende Metaboliten. „So lange B[a]P an Antikörper gebunden ist, kann es nicht in die Zelle gelangen. Anstelle einer kurzen Spitzenkonzentration erreicht B[a]P das Zellinnere also langsamer – dadurch sind dort an jedem gegebenen Zeitpunkt auch weniger krebsverursachende Stoffe vorhanden. Außerdem verteilen die Antikörper die Karzinogene im Körper: Ein weiterer positiver Effekt, denn die meisten Gewebe sind relativ unempfindlich auf B[a]P, nur einige wenige, wie z. B. die Lungen, sind hochgefährdet.“

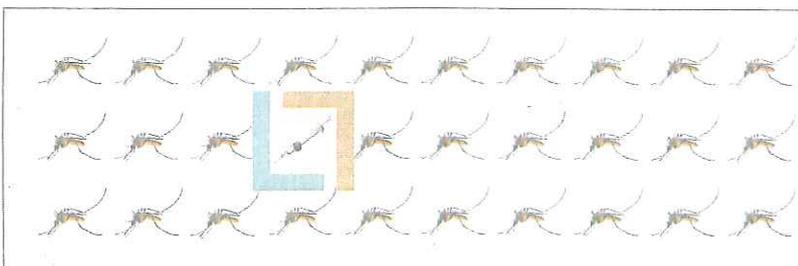
Dass die Technik funktioniert, können die Forscher also bereits nachweisen, medizinwissenschaftlich gültige Messungen zum genauen Effekt auf die Karzinogenese waren, sind und bleiben zum Teil noch eine harte Nuss, die es zu knacken gilt. Natürlicherweise ist der Mensch karzinogenen Stoffen wie B[a]P zwar konstant, aber in sehr niedrigen Konzentrationen ausgesetzt: Tumorbildung, falls sie erfolgt, zeigt sich oft erst nach Jahrzehnten – eine viel zu lange Zeitspanne für die Arbeit der Forscher. Erhöhen sie die Dosis in den Tierversuchen, ergibt dies ein viel schnelleres Resultat, ist allerdings pathophysiologisch nicht realistisch. Zusätzlich gibt es ein weiteres Problem: Der Körper kann nur begrenzt Antikörper produzieren. Ist die Konzentration an B[a]P so hoch, dass der Körper rein mechanisch nicht genügend Antikörper zur Bekämpfung hat, ruiniert auch dies die Messungen.

Das Team um Muller hat sich der Herausforderung gestellt. Bisher haben die Forscher einerseits an extrem sensiblen Messmethoden gefeilt und andererseits mit Ersatzmessungen gearbeitet, wie z. B. das Zusammenspiel zwischen der Produktion des CYP1A1-Enzyms und dem Vorhandensein von B[a]P-spezifischen Antikörpern. „Wir wissen, dass diese Antikörper einen Effekt im Metabolismus haben, dass durch sie mengenmäßig weniger gefährliche Abbaustoffe von B[a]P entstehen und also logischerweise auch das Krebsrisiko gesenkt wird“, so Muller. Das „Tobavac“-Projekt ist nun in seiner dritten Phase. Es gilt, immer weniger Ersatzmessungen zu nutzen und immer näher an die Karzinogenese zu gelangen.

■ **ESOF 2012 in Dublin**  
ESOF 2012 will take place in Dublin from the 11<sup>th</sup> to the 15<sup>th</sup> of July. The event will bring together over 5,000 scientists, business leaders, government officials, policy-makers and international scientific-media representatives to discuss the best of European science and to address all of the current major global scientific challenges, including Energy, Climate Change, Food and Health. The call for scientific session proposals is now open. The deadline is the 30th of June. [www.esof2012.org](http://www.esof2012.org)

■ **Schreibtalente gesucht**  
Bewerber für den Bachelor-Studiengang „Technikjournalismus/PR“ der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg müssen für den Aufnahme-termin zum nächsten Wintersemester 2011/2012 zuvor einen Eignungstest bestehen. Bei dem Test geht es darum, Schreiftalent und Technikinteresse nachzuweisen. Der Studiengang vermittelt in sieben Semestern eine journalistische Ausbildung in den Medien Zeitung und Zeitschrift, Radio, Fernsehen und Online, kombiniert mit technisch-naturwissenschaftlichen Kenntnissen. Die Aufgabe des Eignungstests kann im Internet abgerufen werden. Die Einreichungsfrist endet am 15. Juni 2011. <http://fb03.h-brs.de/zulassung.html>

■ **Chercheurs sans frontières**  
Des chercheurs et universitaires français et étrangers ont lancé à Paris l'association Chercheurs sans frontières-Free Science (CSF) pour défendre la liberté de la recherche dans le monde et protéger les chercheurs menacés. L'idée est de créer un «réseau d'alerte sur les cas, finalement assez nombreux, où la liberté de la recherche est attaquée» et de soutenir «la mobilisation autour de chercheurs menacés, accusés, interdits ou emprisonnés» en raison de leurs travaux, a résumé Georgia Barlovatz-Meimon, professeur de biologie cellulaire et membre de CSF, lors de la première rencontre publique de l'association. La vocation de CSF est aussi «d'informer sur le contexte dans lequel la liberté de recherche est remise en cause», souvent pour des motifs politiques mais aussi parfois des conflits avec des «intérêts économiques», a-t-elle ajouté. «En Turquie, le champ des sciences sociales est un champ de mines», a ainsi lancé la sociologue Pinar Selek, accusée depuis 1998 dans son pays de complicité dans un attentat à la bombe. Le philosophe hongrois György Geréb est lui aussi venu évoquer les pressions qu'il a récemment subies avec quatre autres de ses collègues, en raison selon lui de leur appartenance à la gauche libérale. (AFP)



**D'Fuerschung zu Lëtzebuerg.**  
**Fir lech. Fir Äert deeglecht Liewen.**

Fonds National de la Recherche Luxembourg

www.inr.lu

INVESTIGATING FUTURE CHALLENGES