



# Innovative Formen der spezifischen Immuntherapie

**Die allergenspezifische Immuntherapie gilt als einzige kausale Therapieform in der Behandlung von Typ-1-Allergien. Aktuell erhält aber nur ein Bruchteil der infrage kommenden Patienten tatsächlich eine Allergieimpfung bzw. führt diese auch bis zum Ende fort. Dies hat Umfragen zufolge mehrere Gründe: einerseits die starke zeitliche Beanspruchung, die v. a. subkutan behandelte Patienten kritisieren, andererseits die auftretenden Nebenwirkungen, die von fast zwei Drittel der Patienten beklagt werden; 60 % der Patienten sehen den erwarteten Therapieerfolg nicht, der den Aufwand aber rechtfertigen würde.**

Das Ziel neuer Entwicklungen liegt daher ganz klar einerseits in der Sicherstellung einer wirksamen Immunogenität, die nicht nur kausaltherapeutisch, sondern zukünftig auch präventiv nutzbar sein soll, andererseits in der Minimierung des Nebenwirkungspotenzials und somit Optimierung des Sicherheitsprofils. Interessant sind hier v. a. andere Applikationsrouten etablierter Präparate wie die epikutane oder intralymphatische Anwendung sowie neue Forschungsansätze, die basierend auf der immunologischen Zielsetzung, synthetische Allergievakzine untersuchen.

## Aktuelle Situation am europäischen Immuntherapiemarkt

Die Qualitätssicherung in der allergenspezifischen Immuntherapie hat sich in Europa in den letzten Jahren erfreulicherweise deutlich verbessert. Wir verfügen über Produkte, die den Vorgaben der

Europäischen Pharmakopöe [1] entsprechend charakterisiert und standardisiert sind, und es werden zunehmend Studiendaten zur Anwendung beim Kind, bei Asthma und bei atopischer Dermatitis publiziert. Auch zu den Designs dieser Studien gibt es mittlerweile fast durchgängig Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften [2], die die wissenschaftliche Aussagekraft der erhobenen Daten sicherstellen sollen und eine Vergleichbarkeit ermöglichen könnten. Allerdings sind die Produkte sehr heterogen in ihrer Zusammensetzung, was eine produktspezifische Interpretation von Studiendaten erforderlich macht. Dieses ist v. a. von Relevanz im Hinblick auf das Sicherheits- und Wirkprofil, das auch im besonderen Fokus neuer Entwicklungen steht.

Die aktuell verfügbaren Immuntherapeutika sind ausnahmslos Extraktpräparate. Dies bedingt eine an sich natürliche Allergenzusammensetzung, wobei die limitierende Größe für die Immunogenität eine ausreichend hohe Allergenkonzentration im Immuntherapeutikum ist, die einerseits durch die Extrahierbarkeit der Allergene im gewählten Extraktionsverfahren und andererseits durch die Degradierung der extrahierten Allergene im fertigen Produkt von der Konzentration im Rohmaterial abweichen kann. Durch Allergoidisierung kann die IgE-Reaktivität und damit das Risiko für IgE-mediierte unerwünschte Soforttypreaktionen deutlich reduziert werden, das Risiko unerwünschter T-Zell-mediiertes Spätreaktionen bleibt aber.

Neue klinische Studiendaten sind aktuell nur für wenige Forschungsansätze publiziert, die sich allesamt der Therapie der häufigsten Inhalationsallergien widmen.

Auch die immuntherapeutische Behandlung von Nahrungsmittelallergien wird intensiv beforscht. Die Ergebnisse dieser Studien sind allerdings genauso heterogen wie die untersuchten Präparate [3]. Diese zeichnen sich durch schlechte Verträglichkeit und limitierte Wirksamkeit aus; in keiner der Studien wurde eine Wirksamkeit bei mehr als 50 % der Patienten erzielt, und v. a. bei oraler Immuntherapie (OIT) bleibt aufgrund der fehlenden Persistenz der Wirkung unklar, ob der Effekt tatsächlich auf eine immunologische Toleranzentwicklung im Sinne eines Isotypen-Switch zurückzuführen ist. Diese Studien können nicht sinnvoll diskutiert werden, da ein Fazit für die Praxis noch nicht möglich ist.

## Innovative Therapieansätze

### Epikutane Immuntherapie – ein Pflaster gegen Nahrungsmittel-anaphylaxie?

Die epikutane Immuntherapie (EPIT) wurde erstmalig vor fast 100 Jahren in der Anwendung beim Pferdeasthmatiker beschrieben [4], vor einigen Jahren wieder aufgegriffen und nunmehr systematisch untersucht. Die Applikation der Allergenlösung auf die nicht vaskularisierte Epidermis bietet sich im Hinblick auf systemische unerwünschte Wirkungen an unter der Voraussetzung ausreichender Immunogenität. So hat sich herausgestellt, dass eine Mazeration der Hautoberfläche am Applikationsort, beispielsweise durch Tape-Stripping oder Mikroporation, nicht nur zu einer verbesserten Antigenpenetration, sondern auch zu einer deutlichen Anregung der Immunogenität im Sinne

einer Aktivierung proinflammatorischer Keratinozyten führt [5].

In mehreren klinischen Studien konnte von Kündig und Senti gezeigt werden, dass in der epikutanen Anwendung etablierter Allergenextrakte beim Gräserpollenallergiker eine reproduzierbare Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, die nicht nur durch die Allergendosis im Patch, die Applikationsdauer und -frequenz modifiziert wird, sondern auch durch die Mazeration des Applikationsortes [6]. Die berichteten unerwünschten Wirkungen traten ausschließlich lokal am Applikationsort auf und waren mit der sich etablierenden Toleranzentwicklung rückläufig [7]. Die klinische Wirksamkeit epikutaner Immuntherapie wurde in einer placebokontrollierten Pilotstudie an 30 gräserpollenallergischen Kindern ebenfalls nachgewiesen [8]. In dieser Studie wurde über keinerlei unerwünschte Wirkungen berichtet.

### » Vielversprechende Studienergebnisse lassen die Anwendung von EPIT bei Nahrungsmittelallergien attraktiv erscheinen

Ob die klinische Wirksamkeit durch Verwendung rekombinanter Allergenderivate oder Adjuvantierung weiter verbessert werden kann, ist derzeit Gegenstand präklinischer Forschung.

Die Anwendung von EPIT bei Nahrungsmittelallergien erscheint v. a. im Lichte limitierender Nebenwirkungen in bisherigen Studien an Allergenextrakten und Allergenderivaten in unterschiedlichen Anwendungsformen attraktiv. Vielversprechende Resultate v. a. im Hinblick auf die Sicherheit konnten nicht nur bei milchallergischen Kindern [9], sondern ganz aktuell auch in einer multizentrischen Dosisfindungsstudie erzielt werden, in der 2 unterschiedliche Dosierungen (100 µg und 250 µg) eines Erdnusspatches an 74 erdnussallergischen Kindern und jungen Erwachsenen (4 bis 25 Jahre) untersucht wurden [10]. Bei fast der Hälfte der aktiv behandelten Patienten konnte bei beiden Dosierungen eine klinische und immunologische Toleranzinduktion erreicht werden; Lokalreaktio-

nen waren mit 80 % der aktiv behandelten Patienten die Regel, eine systemische Reaktion (Urtikaria) wurde aber nur bei einem Patienten beschrieben. Insgesamt profitierten die jüngeren Patienten mehr von der Therapie.

Somit stellt die EPIT eine interessante Applikationsform insbesondere für Nahrungsmittelallergene dar, sofern es gelingt, nicht nur die Verträglichkeit, sondern auch die Wirksamkeit auf ein suffizientes Niveau zu bringen.

### Intralymphatische Immuntherapie – reichen 3 Injektionen?

Die intralymphatische Applikation etablierter Extrakte wird ebenfalls seit etlichen Jahren untersucht mit dem Ziel, bei gleichbleibender klinischer und immunologischer Wirksamkeit die Allergendosen und die Applikationsfrequenz im Sinne der Verträglichkeit zu reduzieren.

Für Bienengift- und Gräserpollenpräparate zeigt sich eine einer mehrjährigen subkutanen Anwendung vergleichbare Wirksamkeit bei lediglich 3 Injektionen [11, 12]. In einer aktuellen schwedischen Studie wurden 36 Patienten mit 1% (1000 statt 100.000 standardisierte Qualitätseinheiten [SQ]) der regulären Erhaltungsdosis eines kommerziellen Gräser- oder Birkenpollenextraktes behandelt. Eine 3-malige Injektion in monatlichen Intervallen resultierte bei den aktiv behandelten Patienten in einer signifikanten Verbesserung ihrer saisonalen Symptomatik; beschriebene unerwünschte Wirkungen waren ausnahmslos leicht und überwiegend lokal am Applikationsort [13]. In einer anderen klinischen Studie mit einer rekombinanten Fel d 1-Vakzine konnte durch die Fusion an ein Transportprotein die Immunogenität nochmals fast um den Faktor 100 gesteigert werden [14].

### » Die intralymphatische Applikation bringt eine deutlich verbesserte Immunogenität mit sich

Die Verträglichkeit der intralymphatischen Immuntherapie (ILIT) wird

als ausgezeichnet beschrieben mit nur minimalen lokalen Reaktionen. Die intralymphatische Applikation bringt eine gegenüber der konventionellen subkutanen Injektion deutlich verbesserte Immunogenität mit sich, die eine Reduktion der Allergendosis um den Faktor 100 erlaubt. Das ideale Injektionsintervall ist nach wie vor Diskussionsgegenstand, da ein 2-wöchiges Intervall in den aktuell verfügbaren Studien deutlich schlechtere klinische Ergebnisse erzielt als die monatliche Applikation.

Die ILIT könnte somit eine attraktive Alternative im Sinne der Convenience und Therapieadhärenz werden.

### Synthetische Allergievakzine – jetzt wird alles besser?

Synthetische Allergievakzine haben aufgrund ihrer rekombinanten Herstellung generell den Vorteil präziser Charakterisierung und reproduzierbarer Qualität. Die Zusammensetzung ist unabhängig von äußeren Einflüssen ident ohne Chargenvariabilität. Das immunologische Wirkprofil wird im Vakzindesign genau definiert und in der Entwicklung entsprechend validiert. Synthetische Vakzine enthalten nur die Zieldeterminanten, für die Toleranzinduktion angestrebt wird, in ausreichend hoher Konzentration, um iatrogene Sensibilisierungen a priori zu vermeiden. Bekannte Auslöser unerwünschter Wirkungen wie intakte IgE-Epitope werden entsprechend depletiert.

### B-Zell-Vakzine

IL-10-produzierende regulatorische B-Zellen spielen für die Allergentoleranzentwicklung eine wichtige Rolle nicht nur durch Produktion blockierender IgG-Antikörper, sondern auch durch Downregulation kostimulatorischer Moleküle in dendritischen Zellen und Suppression von T-Zell-Antworten [15]. Somit erscheint die Konstruktion einer Vakzine, die ausgewählte Peptidsequenzen von IgE-Epitopen, aber keine linearen T-Zell-Bindungsstellen enthält, die unerwünschte klinische Spätreaktionen induzieren könnten, zielführend.

Dass diese Peptide nicht zu kurz sein dürfen, um ihre Immunreaktivität nicht

zu verlieren, konnten wir bereits vor über 15 Jahren erstmalig an einer Bet v 1-Vakzine zeigen [16]. In dieser placebokontrollierten Studie wurden 66 Birkenpollenallergiker mit Bet v 1-Fragmenten bzw. Bet v 1-Trimeren behandelt. Die klinische und immunologische Wirksamkeit war bei den Trimer-behandelten Patienten deutlich ausgeprägter. In dieser Studie wurde erstmalig auch die Reduktion des kosaisonalen IgE-Boosts als Therapieeffekt einer wirksamen Immuntherapie beschrieben [16].

Am weitesten in der klinischen Entwicklung vorangeschritten ist derzeit eine hypoallergene Gräserpollenvakzine, die aus IgE-Epitop-Peptiden der Gräserhauptallergene Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 und Phl p 6 besteht. Diese wurden auf PreS, ein Hepatitis-B-Oberflächenprotein, das als Carrier dient und per se eine ausgeprägte Immunogenität besitzt [17], fusioniert [18]. Es wurde nachgewiesen, dass die Vakzine im Hauttest weder IgE- noch T-Zell-medierte Reaktionen verursacht [19], und die mittlere der untersuchten Dosierungen (10 µg, 20 µg, 40 µg) als die klinisch und immunologisch optimale evaluiert [20]. Die in allen Studien beschriebenen unerwünschten Wirkungen waren ausnahmslos transient und überwiegend lokal am Applikationsort. Eine Zulassungsstudie ist in Planung. Derzeit noch in präklinischer Entwicklung sind eine Birken-, eine Ragweed- und eine Hausstaubmilbenvakzine.

B-Zell-Vakzine dürften eine interessante Entwicklung in Hinblick auf ihre gute Verträglichkeit und ausgeprägte Immunogenität darstellen. Unklar ist derzeit noch der Convenience-Aspekt, also wie viele Applikationen für eine dauerhafte klinische Toleranz notwendig sind.

### T-Zell-Vakzine

Regulatorische T-Zellen supprimieren nicht nur antigenpräsentierende, sondern auch Effektorzellen und deren Produkte [21]. Ihre Induktion ist daher wünschenswertes Ziel allergenspezifischer Immuntherapie. T-Zell-Vakzine sind so gestaltet, dass 3-dimensionale IgE-Epitope zur Reduktion von Soforttypnebenwirkungen depletiert werden

Hautarzt 2017 · 68:287–291 DOI 10.1007/s00105-017-3948-x  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

P. Zieglmayer

## Innovative Formen der spezifischen Immuntherapie

### Zusammenfassung

Der Erfolg allergenspezifischer Immuntherapie hängt von ihrer toleranzinduzierenden Immunogenität ab und ist derzeit limitiert durch therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen. Ein wichtiges Ziel innovativer Therapieansätze ist daher die Verbesserung der Verträglichkeit. Die epikutane Immuntherapie (EPIT), bei der kommerziell verfügbare Extraktpräparate über ein Pflaster auf der Haut appliziert werden, zeichnet sich bei guter klinischer Wirksamkeit durch eine ausgezeichnete Verträglichkeit aus. Erste vielversprechende Ergebnisse mit einer epikutanen Erdnuss-Immuntherapie wurden 2016 publiziert. Die intralymphatische Immuntherapie (ILIT) fällt neben ihrer guten Verträglichkeit durch die ausgeprägte Immunogenität auf, die es, nach den Ergebnissen erster klinischer Studien zu urteilen, erlaubt, mit nur 3 Injektionen einer minimalen Dosis eines etablierten Extraktes eine dauerhafte Immuntoleranz zu erreichen. Den Aspekt der Toleranzinduktion

berücksichtigen in besonderem Maße neue Entwicklungen synthetischer Allergievakzine. Diese sind, da rekombinant hergestellt, von reproduzierbarer Qualität und genau definiertem Wirkprofil. Damit soll einerseits eine ausgeprägte Immunogenität der enthaltenen antigenen Determinanten und andererseits ein optimiertes Sicherheitsprofil erreicht werden. Derzeit werden Gräser-, Birken-, Katzen- und Hausstaubmilbenpräparate in unterschiedlichen klinischen Prüfungsphasen evaluiert. Welche Produkte die Marktreife erreichen werden, ist noch unklar. Die Ergebnisse klinischer Studien mit Nahrungsmittelimmuntherapeutika erlauben bis dato aufgrund durchgehend schlechter Verträglichkeit und limitierter Wirksamkeit keine vielversprechende Perspektive.

### Schlüsselwörter

Epikutane Immuntherapie · Intralymphatische Immuntherapie · Synthetische Allergievakzine · Allergie · Verträglichkeit

## Innovative forms of specific immunotherapy

### Abstract

The clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy depends on tolerance induction. Treatment success is currently limited by treatment-related adverse reactions. Novel approaches mainly target improvement of tolerability in addition to optimized immunogenicity. For epicutaneous immunotherapy (EPIT), commercially available treatment extracts are applied to skin via a patch. The route exhibits excellent tolerability and good clinical efficacy. The first encouraging data on a peanut EPIT were published in 2016. Intralymphatic immunotherapy (ILIT) study results show pronounced immunogenicity and persisting clinical efficacy after only three injections of a small amount of established extracts. New approaches of synthetic vaccine development focus on tolerance induction. These vaccines

are genetically engineered with a precisely defined profile and can be manufactured in reproducible quality. Distinct immunogenicity of the antigenic determinants contained in the preparation as well as an optimized safety profile are expected. Grass, birch, cat, and mite vaccines are currently under investigation. Which of these approaches will gain market access is unclear up to date. Results of food immunotherapy studies reveal consistently poor tolerance and limited efficacy without encouraging perspective and are not discussed further.

### Keywords

Epicutaneous immunotherapy · Intralymphatic immunotherapy · Synthetic allergy vaccine · Allergy · Tolerance

und lineare T-Zell-Epitope gezielt zur Toleranzinduktion genutzt werden.

Dieses Prinzip wurde extensiv für eine Katzenvakzine zur intrakutanen Injektion an nordamerikanischen Patienten untersucht und in mehreren erfolgreichen Studien in der Entwick-

lung bis zur klinischen Phase 3 gebracht. In einer multizentrischen Phase-3-Studie mit 1200 Patienten wurden zuletzt 2 unterschiedliche Dosierungen (4-mal 6 nmol und 8-mal 6 nmol vs. Placebo) auf ihre klinische Wirksamkeit hin evaluiert. Infolge eines ausgeprägten Pla-

ceboeffekts war die Diskriminierung der aktiven Therapiearme allerdings nicht gegeben, und eine Weiterführung des Entwicklungsprogrammes erscheint aus heutiger Sicht fraglich (s. auch [22]). Ein Pilotprojekt mit einer gleichgearteten Birkenvakzine des gleichen Herstellers ergab vielversprechende Ergebnisse [23], Entwicklungsprojekte mit einem Gräser- und einem Ragweed-Präparat [24, 25] sind vorläufig gestoppt. Noch bis 2017 läuft eine Phase-2-Wirksamkeitsstudie mit einer Hausstaubmilbenvakzine an 715 Patienten, deren weitere Entwicklung von den Ergebnissen des laufenden Projektes abhängen wird [26].

Sehr gute klinische und immunologische Resultate der Untersuchung einer Bet v 1-Vakzine wurden kürzlich von Spertini et al. [27] publiziert, im Rahmen derer 239 Birkenpollenallergiker 5 Injektionen in 2 unterschiedlichen Dosierungen in 2 Monaten erhielten. Verglichen mit Placebo war die klinische Wirksamkeit in der niedrigeren der beiden Dosierungen (50 µg vs. 100 µg) signifikant besser; in der höheren Dosierung wurde nicht nur die klinische Wirksamkeit, sondern auch die Verträglichkeit im Sinne asthmatischer Spätreaktionen als schlechter beurteilt. Die Immunogenität war in beiden aktiven Dosierungen vergleichbar, die IgG4-Entwicklung mit der Dosiserhöhung nicht weiter steigerbar.

T-Zell-Peptide scheinen aus heutiger Sicht ausgeprägt immunogen, aber dosisabhängig mit einem T-Zell-medierten Nebenwirkungsrisiko behaftet zu sein. Die weitere Entwicklung der momentan in Phase-2-Studien untersuchten Präparate bis zur Marktreife kann nur abgewartet werden, da in der Vergangenheit für etliche Neuentwicklungen in Phase-3-Studien eine ausreichende klinische Wirksamkeit nicht bestätigt werden konnte. Die Gründe hierfür sind oft methodischer Natur, da behördenseitig eine klinische Verbesserung gegenüber Placebo von 20 % gefordert wird, aufgrund multipler Einflussfaktoren aber mit einem bis zu 30%igen Placeboeffekt gerechnet werden muss.

## Fazit für die Praxis

- **Neue Entwicklungen in der Immuntherapie haben zum Ziel, das Nebenwirkungsrisiko zu reduzieren, damit die Verträglichkeit zu verbessern und des Weiteren die Toleranzinduktion zu optimieren.**
- **Untersucht werden andere Applikationsrouten wie die epikutane oder die intralymphatische Anwendung kommerziell verfügbarer Präparate.**
- **Die epikutane Anwendung gilt als besonders nebenwirkungsarm und ist daher für schlecht verträgliche Immuntherapeutika wie Nahrungsmittel attraktiv. Erste Ergebnisse mit Erdnuss lassen hoffen.**
- **Intralymphatische Applikationen scheinen ausgeprägt immunogen zu sein und daher mit wenigen niedrig dosierten Injektionen den konventionellen Präparaten vergleichbare Ergebnisse zu bringen.**
- **Neuentwicklungen beschäftigen sich v. a. mit synthetischen Allergievakzinen, deren Ziel die Immunantwort regulatorischer B- und T-Zellen ist. In klinischer Prüfung sind derzeit Gräser-, Birken- und Hausstaubmilbenpräparate.**
- **Bei keiner der Entwicklungen ist in den nächsten 3 Jahren mit einer Zulassung zu rechnen.**

## Korrespondenzadresse



**Dr. P. Zieglmayer**  
Allergieambulatorium Wien  
West  
Hütteldorferstr. 46,  
1150 Wien, Österreich  
petra@zieglmayer.at

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Zieglmayer gibt folgende Interessenkonflikte an: Vortragshonorare: Alk Abello, Allergopharma, Allergy Therapeutics, Stallergenes; Grants: Allergopharma, Allergy Therapeutics, Biomay, HAL, MSD, Stallergenes; Advisory Board: Bencard, Stallergenes.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Barthel D, Führer F, Vieths S (2012) Staatliche Chargenprüfung von Allergenpräparaten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55(3):358–362
2. Pfaar O, Demoly P, Gerth von Wijk R, Bonini S et al (2014) European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 69:854–867
3. Kobnerick AK, Burks AW (2016) Active treatment for food allergy. Allergol Int 65:388–395
4. Vallery-Radot P, Hangenau J (1921) Asthme d'origine équine. Essai de désensibilisation par des cutiréactions répétées. Bull Soc Méd Hôp Paris 45:1251–1260
5. Bach D, Weiss R, Hessenberger M et al (2012) Transcutaneous immunotherapy via laser-generated micropores efficiently alleviates allergic asthma in Phl p5-sensitized mice. Allergy 67:1365–1374
6. Senti G, Von Moos S, Tay F et al (2015) Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials. Allergy 70:707–710
7. Senti G, Von Moos S, Kündig TM (2014) Epicutaneous immunotherapy for aeroallergen and food allergy. Curr Treat Options Allergy 1:68–78
8. Agostinis F, Forti S, Di Berardino F (2010) Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis. Allergy 65(3):410–411
9. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legou-Morillon S et al (2010) Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. J Allergy Clin Immunol 125(5):1165–1167
10. Jones S, Sicherer S, Burks W, Leung D et al (2016) Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. J Allergy Clin Immunol. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.017
11. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI et al (2008) Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. Proc Natl Acad Sci U S A 105(46):17908–17912
12. Senti G, Kündig TM (2015) Intralymphatic immunotherapy. World Allergy Organ J 8:9
13. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, Eriksson M et al (2016) Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. Respir Res 17:10
14. Zaleska A, Eiwegger T, Soyler O, van de Veen W et al (2014) Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine. Allergy 69:1162–1170
15. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K et al (2016) Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. J Allergy Clin Immunol 138(3):654–665
16. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S et al (2004) Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. PNAS 101(suppl. 2):14677–14682
17. Cornelius S, Schöneweis K, Georgi F, Weber M et al (2016) Immunotherapy with the preS-based grass pollen allergy vaccine BM32 induces antibody responses protecting against hepatitis B infection. EBioMedicine 11:58–67
18. Focke-Tejkl M, Weber M, Niespodziana K et al (2015) Development and characterization of

- a recombinant, hypoallergenic, peptide-based vaccine for grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 135:1207–1207
19. Niederberger V, Marth K, Eckl-Dorna J, Focke-Tejkl M et al (2015) Skin test evaluation of a novel peptide carrier-based vaccine, BM32, in grass pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 136:1101–1110
  20. Ziegelmayer P, Focke-Tejkl M, Schmutz R, Lemell P et al (2016) Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine* 11:43–57
  21. Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA et al (2013) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int* 62:425–433
  22. Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larché M et al (2015) Fel d 1-derived synthetic peptide immunoregulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 45:974–981
  23. Pellaton C, Perrin Y, Boudousquie C, Barbier N, Wassenberg J, Corradin G et al (2013) Novel birch pollen specific immunotherapy formulation based on contiguous overlapping peptides. *Clin Transl Allergy* 3(1):17
  24. Ellis A, Frankish CW, Armstrong K, Larche M et al (2015) Persistent treatment effect with grass synthetic peptide immunoregulatory epitopes in grass allergy symptoms in an environmental exposure unit challenge after a second season of natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 135(2):AB158
  25. Hafner R, Salapatek A, Patel D, Larche M, Laidler P (2012) Validation of peptide immunotherapy as a new approach in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: the clinical benefits of treatment with amb a 1-derived T cell epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 129(2):AB368
  26. Larche M, Hickey P, Hebert J, Hafner R (2013) Safety and tolerability of escalating doses of house dust mite-peptide antigen desensitization (HDM-PAD). *J Allergy Clin Immunol* 131(2):AB37
  27. Spertini F, Perrin Y, Audran R, Pellaton C et al (2014) Safety and immunogenicity of immunotherapy with Bet v 1-derived contiguous overlapping peptides. *J Allergy Clin Immunol* 134(1):239–40 e13

## Sauerstoffmangel macht Tumorzellen zu gefährlichen *Schläfern*

**Lange galt es als ausgemachte Sache: Der durch humane Papillomviren (HPV) ausgelöste Gebärmutterhalskrebs ist auf zwei bestimmte Virusproteine angewiesen. Fehlen sie, so stellen die Krebszellen dauerhaft ihr Wachstum ein. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum entdeckten nun, dass die Krebszellen unter dem im Tumor häufigen Sauerstoffmangel die Produktion dieser Virusproteine drosseln. Allerdings bewirkt das keinen endgültigen Wachstumsstopp, sondern führt zu einem Schlafzustand, aus dem die Krebszellen wieder aufwachen können, sich weiter vermehren und so möglicherweise zur Rückkehr der Erkrankung führen.**

Humane Papillomviren (HPV) gelten als Ursache für etwa 5% aller Krebserkrankungen weltweit. In erster Linie verursachen sie Gebärmutterhalskrebs, aber auch viele bösartige Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, an den Geschlechtsorganen und in der Analregion gehen auf ihr Konto.

Forscher konnten schon vor einiger Zeit entschlüsseln, wie die Viren Zellen entarten lassen: Zwei HPV-Proteine, E6 und E7, hebeln in den infizierten Zellen die beiden wichtigsten Krebsbremsen aus und sind so dafür verantwortlich, dass Krebs entsteht.

„E6 und E7 kurbeln das Krebswachstum an, indem sie die *Seneszenz* verhindern, eine Art der Zellalterung, die mit einem irreversiblen Wachstumsstopp verbunden ist“, erklärt Felix Hoppe-Seyler vom DKFZ. Werden E6 und E7 blockiert, so stellen Krebszellen ihr Wachstum ein. „Unser Wissen über die Funktionen von E6 und E7 beruht jedoch größtenteils auf Ergebnissen aus Zellkulturen, wo man mit hoher Sauerstoffsättigung arbeitet. In vielen Krebsgeschwüren gibt es aber Regionen mit Sauerstoffmangel, weil sie nicht ausreichend von Blutgefäßen versorgt werden. Wir wollten nun wissen, was unter Sauerstoffmangel passiert“, erklärt Hoppe-Seyler.

Senkten die Wissenschaftler die Sauerstoffkonzentration in der Kulturschale so, dass sie der im schlecht versorgten Tumorgewebe entsprach, so drosselten die Krebszellen die Produktion von E6 und E7 und stellten ihr Wachstum ein. Jedoch leiteten sie nicht die Seneszenz ein, sondern verfielen in eine Art von Schlafzustand. Bekamen sie wieder Sauerstoff, so erwachten die *Schläfer* und setzten sogleich die Zellteilung fort.

Die *Schläfer*, die sich in Tumorregionen mit geringem Sauerstoffgehalt bilden können, sind resistenter gegenüber Chemotherapie, die sich bevorzugt gegen teilende Zellen richtet. Zudem entziehen sie sich der Immunabwehr, da sie keine HPV-Proteine mehr

ausbilden, an denen sie die Abwehrzellen erkennen könnten.

E6 und E7 galten bislang als ideale molekulare Angriffsziele für eine zielgerichtete Behandlung HPV-bedingter Tumoren, an der intensiv geforscht wird. Doch auch solche Medikamente könnten den *Schläfern* nichts anhaben, da ihnen ja gerade die entscheidenden Zielmoleküle fehlen.

„Für Patienten mit HPV-bedingten Tumoren stellen die *Schläferzellen* eine latente Gefahr dar: Schrumpft ein Tumor, beispielsweise nach einer erfolgreichen Therapie, und erhalten überlebende *Schläfer* wieder Anschluss an Gefäßversorgung und Sauerstoffzufuhr, so könnten sie für eine Wiederkehr der Erkrankung sorgen“, ordnet Hoppe-Seyler die Ergebnisse ein und ergänzt: „Bei der Entwicklung neuer Therapien dürfen wir uns nicht allein auf die Zielmoleküle E6 und E7 konzentrieren, sondern müssen auch Strategien entwickeln, die die *Schläferzellen* ausschalten.“

Die Untersuchungen wurden von der Wilhelm Sander-Stiftung und der Deutschen Krebshilfe gefördert.

### Literatur

Hoppe-Seyler K, Bossler F, Lohrey C, Bulkescher J, Rösl F, Jansen L, Mayer A, Vaupel P, Dürst M, Hoppe-Seyler F (2017) Induction of dormancy in hypoxic human papillomavirus-positive cancer cells. *Proc Nat Acad Sci (PNAS)*. DOI: 10.1073/pnas.1615758114

### Quelle

Deutsches Krebsforschungszentrum, www.dkfz.de