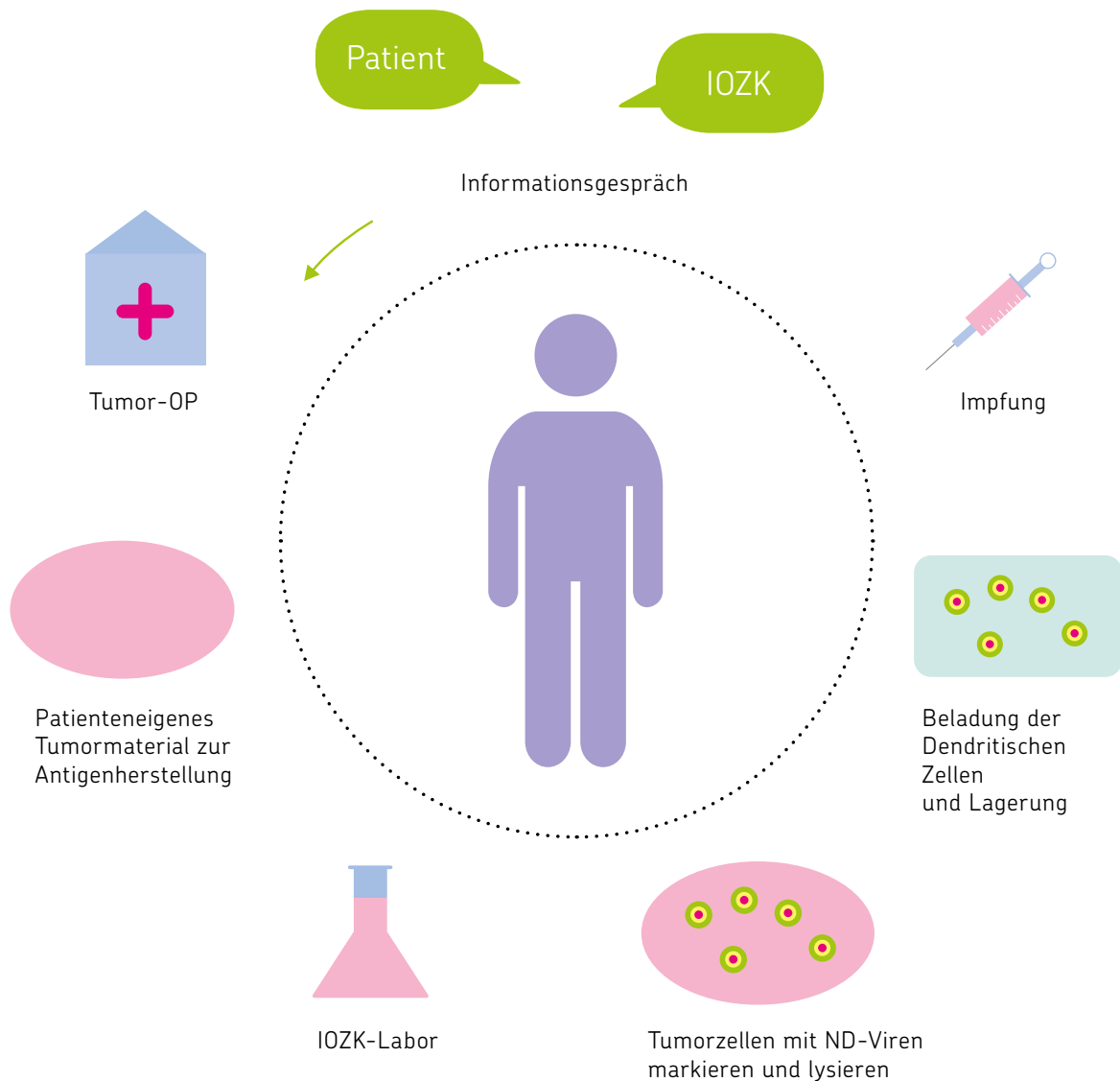


IOZK CONSILIUM

Das Magazin der IOZK-STIFTUNG

Ausgabe 1



**Das Immunsystem
ist die bessere Medizin:
Neue Wege in der Krebstherapie**



Willkommen im Immun-Onkologischen Zentrum Köln



Immunonkologische Therapien gelten als Durchbruch in der Krebsforschung. Die Idee, das eigene Immunsystem für den Kampf gegen den Krebs zu nutzen, ist genial. Doch das Immunsystem richtet sich nur gegen neue oder „gefährliche“ Zellen – hat sich der Tumor im Körper erst einmal etabliert, wird er nicht mehr als fremd wahrgenommen. Das Immunsystem muss also erst wieder lernen, dass die Tumorzellen gefährlich sind. Deshalb erzeugen wir eine Immunantwort gegen den Tumor, damit neue immun-onkologische Therapien überhaupt wirken können.

Im Prinzip bieten wir einen individuellen Impfstoff gegen Tumorzellen, wofür Tumorbestandteile des Patienten als Basis verwandt werden. Das ist wichtig, weil der Krebs eines jeden Menschen einzigartig ist, sodass wir tatsächlich einen maßgeschneiderten Impfstoff produzieren müssen. Hierfür nutzen wir Dendritische Zellen aus dem Blut des Patientent, die mit Tumorantigenen beladen werden. Im Labor kombinieren wir diese Tumorantigene mit einem für den Menschen gut verträglichen Virus, damit das Immunsystem ein Alarmsignal erhält. Der ideale Zeitpunkt für die Impfung ist nach einer Tumorentfernung, um eine spätere Metastasenbildung zu erschweren. Bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen ist die Heilung noch schwierig, wir sehen jedoch eine deutliche Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Was an unserer Therapie zudem besonders ist: Ein Teil der Immunzellen wandert ins Knochenmark und initiiert ein immunologisches Gedächtnis, das die Bildung von Metastasen im Körper verhindert.

Das IOZK als Translationseinrichtung hat sich die Aufgabe gestellt, neue Erkenntnisse aus der immun-onkologischen Forschung zeitnah zum Wohl der Patienten in die Praxis umzusetzen. Um dieser Aufgabe noch besser gerecht zu werden, haben wir eine eigene Stiftung zur Optimierung von Immuntherapien gegen Krebs gegründet. In unserem Stiftungsmagazin CONSILIUM möchten wir Sie gerne über unsere bisher erreichten und unsere zukünftigen Ziele informieren.

Ihr

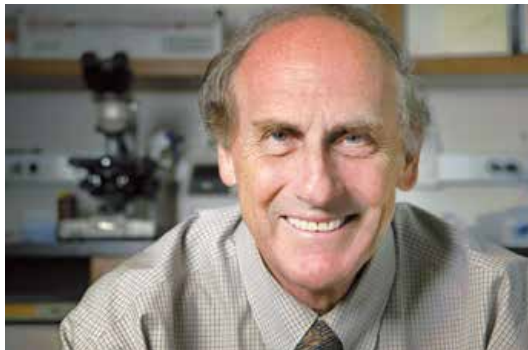
Dr. Wilfried Stücker
Geschäftsführung IOZK-Stiftung

Spendenkonto

IOZK-Stiftung gGmbH
Volksbank Köln Bonn
IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16
BIC: GENODED1BRS

Zur Geschichte der Immuntherapie gegen Krebs

2011 ging der Nobelpreis an die Immunologen Bruce Beutler, Jules Hoffmann und Ralph M. Steinman. Durch ihre Entdeckungen wurde das Verständnis des Immunsystems revolutioniert, so die Begründung der Jury, und neue Wege für Therapien zur Bekämpfung von Infektions-, Autoimmunkrankheiten und Krebs ermöglicht. Vor allem die Erforschung der Dendritischen Zellen durch den Kanadier Steinman ist in diesem Kontext hervorzuheben, spielen sie doch eine prominente Rolle in der Immuntherapie, die am IOZK angewandt wird.



Ralph M. Steinman (1943–2011).
Photo courtesy of Rockefeller University, New York

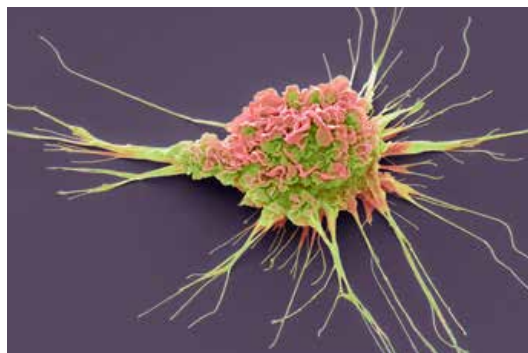
Ralph Steinmann wusste, dass er als Preisträger gehandelt wurde, aber es war ihm nicht vergönnt, die Ehrung zu erleben, Ironie des Schicksals. Drei Tage vor der offiziellen Bekanntgabe des Nobelpreises verstarb er an Krebs. Der Preis wurde ihm dennoch – entgegen den Statuten – posthum verliehen, erstmals in der 110-jährigen Geschichte. Viereinhalb Jahre hatte Steinman durch eine Immuntherapie seiner aggressiven Form des Bauchspeicheldrüsenkrebs die Stirn geboten, viel länger als sonst üblich bei dieser Krebsart. Doch der größte Triumph in seinem Leben blieb ihm um wenige Tage verwehrt.

Die andere Hälfte des Medizin-Nobelpreises 2011 bekamen die beiden Forscher Beutler und Hoffmann, die entdeckten, dass es für eine Immunreaktion im Körper einen Auslöser braucht, ein „Gefahrensignal“, damit überhaupt eine Killerreaktion etabliert werden kann.

Diese Erkenntnis nutzen wir durch den Einsatz des onkolytischen Virus in unserem Impfstoff. Mehr dazu auf Seite 18/19.

Die Entdeckung der Dendritischen Zellen

Bereits 1973 fand Ralph Steinman im Rahmen seiner Forschungsarbeit an der Rockefeller University in New York die bis dato unbekanntenen Dendritischen Zellen im Blut und beschrieb ihre Funktion im menschlichen Körper. Er konnte in Zellkultur zeigen, dass sie tatsächlich andere Zellen aktivieren können, doch die Bedeutung dieser Erkenntnis war ihm – und der Fachwelt – lange nicht bewusst.



Zur Vermittlung benutzen sie auch ihre vielen verzweigten Arme, die ihnen den Namen eingetragen haben, denn Steinman erinnerte die Form der Zelle an Baumäste. Das griechische Wort „Dendreon“ bedeutet „Baum“ und die „Dendritischen“ Zellen waren geboren. Foto: alamy.

Dendritische Zellen helfen bei der Bekämpfung von Bakterien und Viren, indem sie wie Kundschafter bestimmte Bruchstücke – die sogenannten Antigene – erkennen, aufnehmen und präsentieren. So „belehren“ sie in den lymphatischen Organen die T-Zellen, die bei der Immunabwehr eine wichtige Funktion einnehmen. Die Dendritischen Zellen zeigen ihnen auf der Oberfläche die Moleküle der Antigene. Gleichzeitig schütten sie Signalstoffe aus, die die T-Zellen mit der passenden Rezeptorkombination auf die Jagd schicken.

Die Dendritischen Zellen sind als Generalisten die Vermittler und Koordinatoren der Immunabwehr. Sie übermitteln die Informationen, wie Feinde des Körpers erkannt werden können und auf welche besonderen Signale die T-Zellen bei der Wanderung durch den Körper achten müssen. Das ist notwendig, denn die hochspezialisierten T-Zellen können Antigene nur dann erkennen und bekämpfen, wenn sie ihnen vorab gezeigt werden – und für genau diese Präsentation sind die Dendritischen Zellen verantwortlich.

Die erste Impftherapie im Eigenversuch

2007 wurde bei dem 64-jährigen Ralph Steinman ein Bauchspeicheldrüsen-Adenokarzinom diagnostiziert – mit einer sehr schlechten Prognose: Die Überlebensrate für diese Krebsart beträgt im ersten Jahr nur 25 % und die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei etwa sechs Monaten. Die Herausforderung nahm er als Wissenschaftler an und entwarf einen Therapieverlauf, von dem er hoffte, dass er sein Leben auf eine Weise verlängern würde, die die herkömmliche Chemotherapie vielleicht nicht bieten konnte.

Denn „seine“ Dendritischen Zellen haben das Potential, genau diese Art von aggressivem Tumor zu bekämpfen. „Er arbeitete mit Kollegen auf der ganzen Welt zusammen, um einen Plan zur Behandlung des Krebses zu entwickeln, und er entwarf die Therapie so, dass er hoffte, dass wir während der Behandlung etwas lernen würden“, so Sarah Schlesinger, die Leiterin des klinischen Forschungsprogramms von Dr. Steinman.

Jeder Tumor ist einzigartig.

Selbst Tumore, die gleich aussehen, weil sie von einem gemeinsamen Organ oder einer gemeinsamen Zellart abstammen, können sich unterschiedlich verhalten: manche schrumpfen, andere wachsen. Heute können Mediziner jeden Tumor nach Hinweisen auf seine DNA durchsuchen und anhand dessen seine Stärken und Schwächen ermitteln und Therapien entwickeln, die am besten für den einzelnen Patienten geeignet sind.

Das Tumormaterial als Ausgangspunkt

Steinman unterzog sich einer Operation. Der Tumor selbst, einmal entfernt, wurde geteilt, konserviert und in die Labore auf der ganzen Welt geschickt, um als Grundlage für eine Therapie verwendet zu werden. Allein das Tumormaterial als Ausgangspunkt einzuplanen, war eine Novität. Danach erhielt er eine traditionelle Chemotherapie, gefolgt von einer Reihe von acht experimentellen Immuntherapien.

Der Plan ging auf. Sein Leben verlief danach relativ gesund, eine Tatsache, die er auch seiner personalisierten Impftherapie zuschrieb. Er fühlte sich die meiste Zeit wohl, und arbeitete bis zum Schluss weiter und war energisch genug, um zu Konferenzen zu reisen. Er überprüfte Daten nur wenige Tage vor seinem Tod.

„Wir werden nie wissen, wie ihm die experimentellen Therapien geholfen haben“, sagt Dr. Schlesinger, der eng in seine Pflege eingebunden war. „Wissenschaftlich ist es nicht möglich, aus einem einzigen Patienten Schlüsse zu ziehen. Aber er genoss ein längeres und gesünderes Leben, als es die Umstände vermuten lassen.“

Quelle der Zitate: The Rockefeller University
www.rockefeller.edu/news/1816-nobellaureate-ralph-steinman-dies-at-68/

Hoffnungsträger der Krebstherapie

Das Potenzial von Impfstoffen auf Basis von Dendritischen Zellen wird gerade erst sichtbar, und klinische Studien zum besseren Verständnis ihrer therapeutischen Wirkung haben erst in den letzten Jahren begonnen.

„Obwohl Ralph Steinman nicht lange genug lebte, um zu sehen, wie seine Entdeckung den Nobelpreis gewann, lebte er, um Impfstoffe zu sehen, die auf seiner Entdeckung beruhen und bei Patienten zum Einsatz kamen, was erst nach seiner Diagnose geschah“, sagt Dr. Schlesinger. „Er war begeistert, endlich die klinische Wirkung seiner Arbeit zu sehen.“

Inzwischen arbeiten viele Wissenschaftler weltweit an diesem Thema, es gibt fast 500 Studien auf der Plattform ClinicalTrials.gov, die sich mit den Dendritischen Zellen und ihrer Wirkung beschäftigen (Stand März 2019).

Der Nobelpreis wäre für Steinman eine große Ehre gewesen, nachdem er sein ganzes Leben der Arbeit gewidmet hatte. Doch der Preis bedeutete nicht nur die Anerkennung des Werks, sondern auch einen Schub, was das Thema der tumorspezifischen Immunabwehr betrifft und die neuen Behandlungsoptionen, die sich ergeben.

≡ **Das Immunsystem ist bis heute
besser und wirkungsvoller als
jede Medizin.**

DIE IMMUNTHERAPIE AM IOZK

Eine spezifische Therapie ohne gravierende Nebenwirkungen



Yadigar Genc MD, Dr. med. Tobias Sprenger, Stefaan Van Gool MD PhD, Dr. Stücker, Dr. Jennifer Makalowski, Dr. med. Katharina Sprenger, Montassar Cherif MD

||||| **„Das Gute der Immuntherapie ist,
dass sie so spezifisch wirkt.
Nur die Zellstruktur wird angegriffen,
die auch angegriffen werden soll.“**

||||| Je ungenauer eine Behandlung ausgerichtet ist, desto mehr Nebenwirkungen verursacht sie, inklusive der Kollateralschäden, wie sie bei Chemotherapien auftreten. Auch bei zielgerichteten Target-Therapien existiert das Problem, dass man die Strukturen, die vermehrt in Tumoren vorkommen und angegriffen werden, auch in den normalen Zellen vorfindet – sie sind denselben zerstörerischen Angriffen ausgesetzt. Bei unserer spezifischen Behandlungsform gibt es diesen Effekt nicht.

Eine wichtige Zielsetzung: das immunologische Gedächtnis

Das Immunsystem kann lernen, den Tumor zu dominieren und im Wachstum zu bremsen. Das können andere Behandlungsformen nicht, deren Medikamente nur wirken, wenn sie verabreicht werden. Der Unterschied bei den neuen Immuntherapien ist, dass diese den Tumor nicht grundsätzlich komplett zerstören – deswegen wurde zu Anfang auch vermutet, dass diese Therapieform nicht helfen kann, weil der Tumor immer noch vorhanden ist.

Entscheidend ist, dass sich eine Balance einstellt zwischen der immunologischen Kompetenz gegenüber dem Tumorwachstum und dem Tumor selbst. Zudem schließt eine Immuntherapie nicht aus, dass in Kombination mit anderen Therapien interveniert wird. Wenn zum Beispiel eine Chemotherapie eingesetzt wird, dann geht das immunologische Gedächtnis noch lange nicht verloren.

Wenn der Körper einmal verstanden hat, gegen die Tumore vorzugehen, dann kann er das selbstständig, ohne dass man ihm ständig dabei helfen muss. Bei allen anderen Therapien sind die Patienten passiv, mit ihnen wird immer nur etwas „gemacht“. Doch das Immunsystem ist lernfähig und kann das Tumorwachstum selbstständig in Schach halten.

Eine neue Perspektive der Krebs- behandlung

Insgesamt verlangt diese Therapieform eine neue Sicht der Dinge. Bisher galt: Wenn kein Krebs nachweisbar ist, ist der Mensch gesund. Viele unserer Patienten leben ohne Tumor, aber wir haben auch viele Langzeitpatienten, die mit einer gewissen Tumormenge entspannt weiterleben. Wenn der Tumor z.B. nur sehr langsam wächst, kann man ihn therapeutisch immer wieder zurückdrängen. Das ist unsere Realität in der Praxis, jeden Tag.

Man geht heute davon aus, dass eine Balance zwischen dem Tumor und dem Immunsystem wichtiger ist, mit dem Resultat einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei zugleich höherer Lebensqualität. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem progressionsfreien oder metastasenfreien Überleben. Die Erhöhung des Gesamtüberlebens konnte im Zusammenhang mit personalisierten Immuntherapien gezeigt werden.

DIE IMMUNTHERAPIE AM IOZK

Welche Krebsarten sprechen auf die neue Therapie an?

Erste Erfahrungen mit Immuntherapien wurden mit Tumoren des schwarzen Hautkrebs, des Melanoms, des Nierenzellkarzinoms und des nicht kleinzelligen Bronchialkrebs gesammelt, bei denen eine Chemotherapie keinen oder nur einen geringen Effekt zeigte.

Im Praxisalltag behandeln wir heute viele Patientinnen mit Brustkrebs, Eierstock- und Gebärmutterkrebs. Ebenfalls zum Behandlungsspektrum zählen Patienten mit Bronchialkarzinomen oder Krebserkrankungen des Verdauungstraktes, Magenkrebs, kolorektalen Karzinomen, Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leberkrebs, in der Urologie sind es die Prostata-Tumore oder Nieren- bzw. Blasenkrebs. Ein weiterer Schwerpunkt umfasst die Neuroonkologie wie Hirntumore, darunter die Großhirntumore, aber auch Hirnstammtumore.

Eine wichtige Tumorart, die in den Kliniken meist schon mit Antikörper-Therapien behandelt wird, sind die Melanome. Sie sind besonders gut für den kombinierten Ansatz unserer Immuntherapie geeignet.

Da das Behandlungsprinzip auf der Information des Immunsystems beruht, ist es für die Therapie nicht ausschlaggebend, aus welchen Gewebszellen die ursprüngliche Entartung herrührt. Wenn Tumor-Antigene im Körper vorhanden sind und der Patient ein aktives Immunsystem besitzt, dann kann unser Therapiekonzept bei allen soliden Krebsarten angewandt werden



Brustkrebs



Darmkrebs



Magenkrebs



Bauchspeicheldrüsenkrebs



Lungenkrebs



Hirntumore



Gebärmutterkrebs



Prostatakrebs



Nierenkrebs

Gute Voraussetzungen: körperlich fit und ein funktionierendes Immunsystem

Wie sieht das gesundheitliche Anforderungsprofil aus?

Erstens: Der Patient muss körperlich ausreichend fit sein.

Zweitens: Das Immunsystem muss funktionell vorhanden sein.

Problematisch ist es, wenn große Dosen von Cortison verabreicht wurden, denn das Mittel unterdrückt das Immunsystem. Es ist dann viel schwieriger es zu reaktivieren, was auch nach einer schweren Chemotherapie der Fall sein kann. Die Immunzellen müssen vorhanden sein und sie müssen arbeiten, das ist sehr wichtig.

Entscheidend ist darüber hinaus der Blick auf die Lebensqualität: Der Patient selbst muss aktiv sein, noch Lebenswillen und eine Prognose haben. Wir wollen kein Leiden verlängern. Der Allgemeinzustand und der Zustand des Immunsystems sowie die Beeinflussung durch Medikamente lassen sich objektiv messen, das leistet die immunonkologische Evaluation. Doch wenn es um die Lebensqualität geht, ist das eine offene Diskussion mit den Patienten und stets individuell zu werten.

Selbst wenn schon Metastasen auftreten, haben wir die Chance, mit den Behandlungsoptionen das Immunsystem so zu aktivieren, dass der Tumor am Wachstum gehindert wird oder sich wieder zurückbildet. Voraussetzung ist allerdings, dass eine Immunantwort gegen den Tumor erzeugt wird – ohne diesen Effekt nutzen alle neuartigen Therapien nichts.

Wir nutzen das patienteneigene Tumormaterial als Basis

Die IOZK Immuntherapie kann zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer Krebserkrankung durchgeführt werden. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass sie im frühen Erkrankungsstadium die besten Langzeitergebnisse zeigt.

Optimal ist die erste Kontaktaufnahme vor einer geplanten Operation, da es für die Impfung vorteilhaft ist, wenn entferntes patienteneigenes Tumormaterial für die Herstellung des Impfstoffs eingesetzt werden kann. Die Tumorzellen liefern Informationen über die Tumorantigene. Das Tumormaterial bleibt im Besitz des Patienten und kann im IOZK ohne Zeitlimit gelagert werden.

Liegt kein Tumormaterial vor, dann können – wie bei inoperablen Tumoren – die Tumorzellbestandteile aus dem Blut des Patienten gewonnen werden.

Es gibt Hinweise, dass die Immuntherapie umso besser wirkt, je geringer die im Körper verbliebene Tumormasse ist. Allerdings werden auch immer mehr Erfolge in Fällen mit einer fortgeschrittenen Erkrankung dokumentiert.

Krebsdiagnose



IOZK
Informationsgespräch

Histologische
Untersuchung des
Tumormaterials

Immunonkologische
Diagnostik

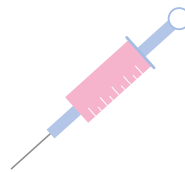
DER BEHANDLUNGSABLAUF

Der idealtypische Ablauf der Immuntherapie am IOZK

Operation



1. Vakzination



IO-VAC®

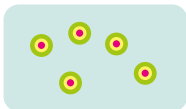
8–14 Tage in Köln



4 Wochen

4 Wochen

Hyperthermie



Patienteneigenes Tumormaterial zur Markierung der Tumorzellen mit dem Virus

Konservierung und Lagerung des Lysats

Züchtung von Dendritischen Zellen aus dem Blut des Patienten

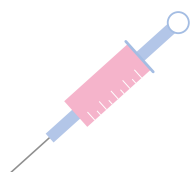
Beladung mit virusinfizierten Tumorantigenen



Immun-onkologische Diagnostik



2. Vakzination



IO-VAC®

8–10 Tage in Köln



4 Wochen

Kontrolle



5–7 Tage in Köln



4 Wochen

Booster



Hyperthermie



Immun-
onkologische
Diagnostik



Ist ein immunologisches
Gedächtnis entstanden?

Bei Metastasen aktivieren
die Gedächtniszellen das
Immunsystem

Gegebenenfalls
Nachimpfung („Booster“)
nach einer Woche

Die Hyperthermie als ein Baustein unserer multimodalen Therapie

Die Hyperthermie ist eine zusätzliche immunmodulierende Behandlung. Mit ihr werden das Tumorgewebe oder die Tumorzellen in einen Stresszustand versetzt, damit das Immunsystem sie besser erkennen kann.

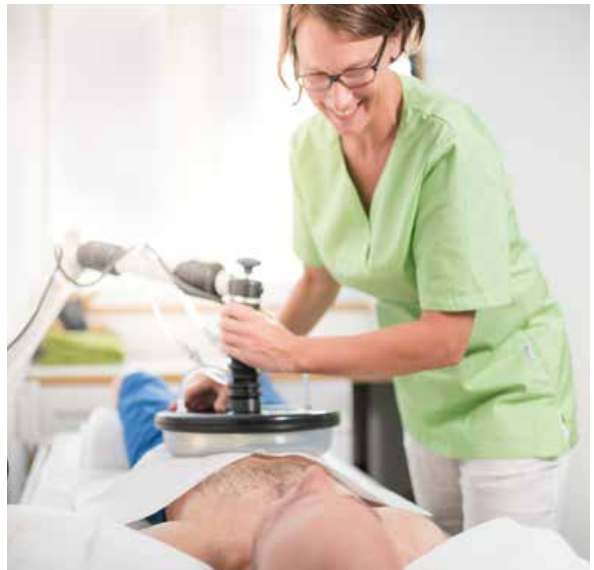
Man hat festgestellt, dass das Immunsystem bei steigender Temperatur (z.B. auf 38,5 bis 39 Grad) besonders auffällig reagiert, die Immunzellen werden viel agiler, sie werden in ihrer ganzen Aktivität alarmiert und hochmotiviert, um den Kampf gegen die Tumorzellen anzutreten.

Die Hyperthermie kann deshalb als ein Bestandteil im Tumorkombinationszyklus genutzt werden. In der Praxis erhalten die Patienten fünf Tage hintereinander eine Behandlung mit modulierten Radiowellen. Am fünften Tag wird Blut abgenommen, daraus werden die Tumor-Antigene extrahiert und im Labor mit Dendritischen Zellen gefüttert.

Je nachdem, wie die immunologische Situation des Patienten ausfällt, ist am Tag der Impfung eine moderate Ganzkörperhyperthermie angezeigt, zusätzlich zur regionalen modulierten Elektro-Hyperthermie, damit das Immunsystem stärker aktiviert wird.

Durch das kontinuierliche Immunmonitoring wird geprüft, wie das Immunsystem reagiert. Die Frage ist, wie sich der Tumor verhält: Ist er stabil, wächst er weiter oder wird er geringer? Die Evaluation wird mit dem Patienten besprochen und eine Entscheidung getroffen, wie es weitergeht. Abhängig von der individuellen Situation kann jederzeit eine Erhaltungstherapie erfolgen.

Unser Bestreben ist es, das Immunsystem zu „pushen“, es in seiner Aktivität zu unterstützen, damit es selbst den Kampf gegen den Krebs aufnimmt. Die Kombination von Impfung und Hyperthermie ist eine sinnvolle Ergänzung.



Stephaan van Gool, Experte für Hirntumore bei Kindern und Erwachsenen

Das Glioblastom ist eine seltene Erkrankung, ein bösartiger Tumor mit schlimmer Prognose. Bisher konnten uns die Standardtherapien wenig Antwort geben, wie man helfen kann, deshalb suchen diese Patienten nach innovativen Therapien.

Ich arbeite schon fast zwanzig Jahre auf diesem Gebiet, gelernt habe ich in der Kinder-Onkologie, klassisch mit Chemotherapie und Strahlentherapie oder in Kombination. Daneben entdeckte ich die Welt der Immunologie und arbeitete in der Grundlagenforschung. Der logische Schritt war, diese beiden Welten – die sehr weit voneinander entfernt liegen – miteinander zu verbinden. Es folgte eine Ausbildung in der Neuroonkologie, wo die größten Probleme liegen, es lag nah, dort mit der Forschung anzufangen. Im IOZK bin ich schließlich angekommen und kann das kombinierte Wissen für meine Patienten sinnvoll einsetzen.



Dr. Wilfried Stücker, Experte für Immunologie und Geschäftsführung des IOZK

Grundsätzlich ist ein Tumor immer ein einzigartiges Geschehen und nicht vergleichbar mit anderen Situationen im Körper. Daher lassen sich auch keine allgemeinen Voraussagen treffen, wie lange die Menschen mit ihrer Erkrankung noch leben. Wir müssen aufgrund der Untersuchungsergebnisse eine individuelle Entscheidung treffen, und die ist bei jedem Menschen anders. Jeder Tumor, auch wenn er den gleichen Namen trägt, ist anders. Dieser Ausprägung kann man nur mit einer personalisierten Therapie begegnen.

Wir arbeiten am IOZK nicht mit einem Behandlungsprotokoll, wir nutzen einen Therapieplan, der auf die Situation des Individuums abgestimmt ist. Wir müssen uns immer der Situation unserer Patienten anpassen und nicht die Patienten unserem Therapieregime.



Das Immunsystem überlisten

Viren verbreiten Angst und Schrecken. Das machen wir uns in unserer Therapie zunutze, denn das New Castle Disease Virus (NDV) dient dazu, im Körper neue Gefahrensignale zu erzeugen. Das onkolytische Virus infiziert die Tumorzellen und bringt damit die Bekämpfung von Krebs ins Rollen.

Da Tumorzellen körpereigene Zellen sind, ist es dem Immunsystem eigentlich strikt verboten, gegen diese vorzugehen. Deshalb wenden wir einen Trick an: Das Tumorgewebe wird mit dem Stempel „gefährlich“ versehen, denn das Immunsystem wendet sich immer gegen fremde, ihm nicht bekannte Zellen oder Zellstrukturen – oder wenn sie eine Bedrohung darstellen.

Die Infektion mit dem Virus hilft dem Immunsystem, die Krebszellen von den gesunden Körperzellen zu unterscheiden und zu bekämpfen. Die immunologische Toleranz gegenüber den Tumorzellen wird dadurch aufgehoben.

Gesunde Zellen geraten nicht ins Visier, denn NDV vermehrt sich ausschließlich in Tumorzellen. Das Virus ist für Geflügel schädlich, für den Menschen jedoch unbedenklich und führt zu keinen gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Das IOZK erfüllt die Voraussetzungen, um mit diesem Virus zu arbeiten. Das patienteneigene Tumormaterial wird mit dem Virus infiziert, lysiert und zur Beladung der Dendritischen Zellen benutzt. Das IOZK verwendet gemäß dem Arzneimittelgesetz für neuartige Therapien das weltweit erste arzneimittelgerechte GMP-hergestellte Newcastle Disease Virus für die Impfstoffkombination.

Mit der Kombination der Dendritischen Zell-Vakzine und der Tumorantigene, die mit dem Newcastle Disease Virus infiziert sind, kommt der Nobelpreis von 2011 in Gänze zur Anwendung: Die Entdeckung und Nutzung der Dendritischen Zellen und der Einsatz der Gefahrensignale. So werden die Voraussetzungen für das Initial einer immunologischen Reaktion gegen die Tumorzellen erfüllt.



Ein weiterer Meilenstein der modernen Krebsbekämpfung

Der Nobelpreis für Medizin 2018 an die Immunforscher Allison und Honjo ist ein weiterer Meilenstein der modernen Krebstherapie, die die Selbstheilungskräfte des Körpers in den Fokus stellt. Der Preis wurde für einen „Baustein“ des Immuntherapie verliehen, nämlich die Erkenntnisse über den Schutz von spezifischen Immunzellen, die Tumorzellen angreifen. Wir nutzen am IOZK seit zwei Jahren die Medikamente, die aus dieser Grundlagenforschung entwickelt wurden, die sogenannten Checkpoint-Inhibitor-Antikörper.



Tasuku Honjo von der Universität Kyoto und James P. Allison, Berkeley, Kalifornien. Foto: Wikipedia.

Die Medikamente verbessern die Effekte unserer Therapie am IOZK, gleichzeitig schaffen wir die Voraussetzungen zum wirksamen Einsatz dieser Medikamente. Denn die neuartige Therapieform hilft bisher leider nur bei einem kleinen Teil der Patienten, und zwar nur bei jenen, die bereits eine Immunreaktion gegen die Tumorzellen entwickelt haben.

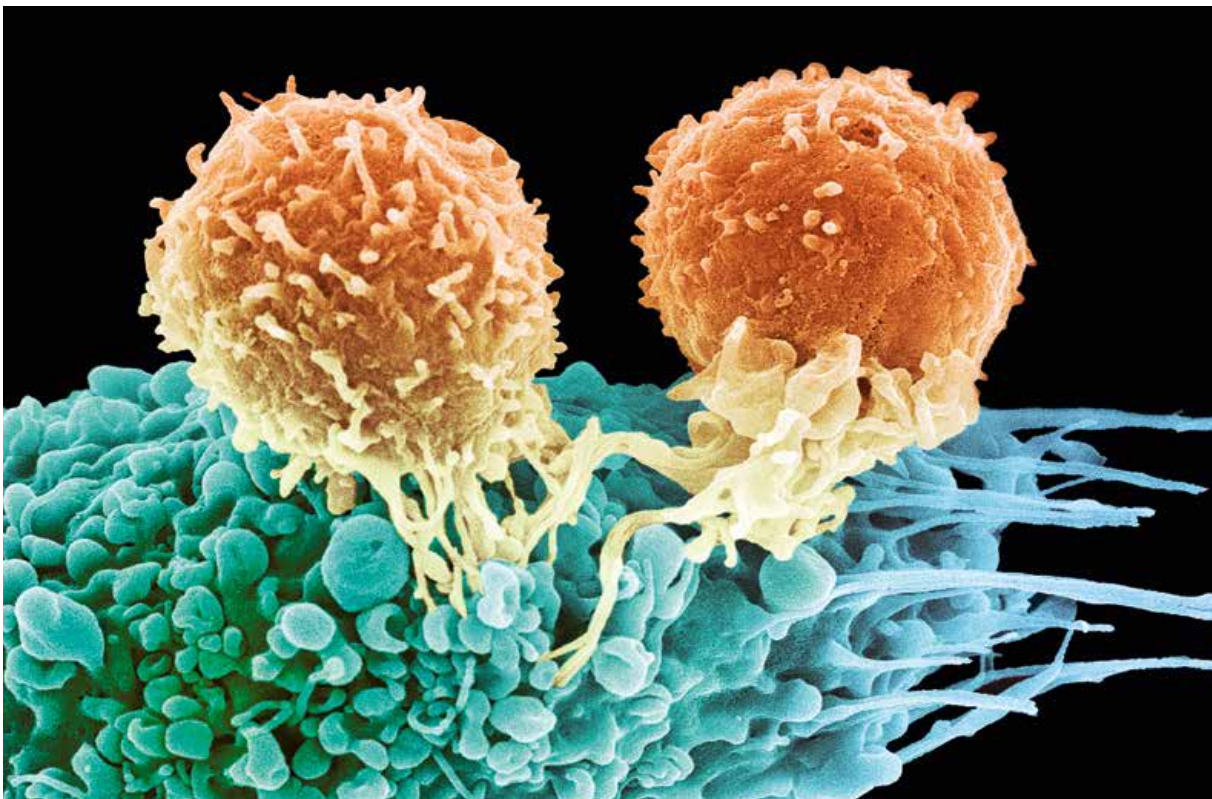
In bestimmten Fällen können wir die Checkpoint-Inhibitor-Antikörper nutzen, damit das tumorspezifisch aktivierte Immunsystem die Tumorzellen erfolgreich vernichten kann.

Allison und Honjo erforschten Immunzellen, um nach Proteinen zu suchen, die von den Tumoren verwandt werden. In den 1990er Jahren hatte Allison bereits auf der Oberfläche der T-Zellen das Protein CTLA-4 entdeckt, parallel fand Honjo das PD1 – und damit neue Waffen gegen Krebs. 2011 wurde Anti-CTLA-4 in den USA als erster Checkpoint-Inhibitor-Antikörper zugelassen und gegen das metastasierende Melanom eingesetzt. Inzwischen nutzt man – auch am IOZK – die Weiterentwicklung von PD-1 oder PD-L1 Checkpoint-Blockern, da die Nebenwirkungen dieser Medikamente besser zu beherrschen sind.

Allison verlor als Kind erst die Mutter und dann den Bruder an den Krebs – mit ein Grund für seine Arbeit innerhalb der Mikrobiologie. Ab den 1980er Jahren untersuchte er, wie bestimmte weiße Blutzellen, die T-Zellen, im Immunsystem gesteuert werden. Er erkannte, dass diese Zellen durch molekulare Bremsen blockiert werden können. Dieser Vorgang verhindert, dass das Immunsystem aktiv wird. In der Folge gelang es ihm, die Kontrollpunkte („Checkpoint“) ausfindig zu machen, welche diese Bremsen steuern.

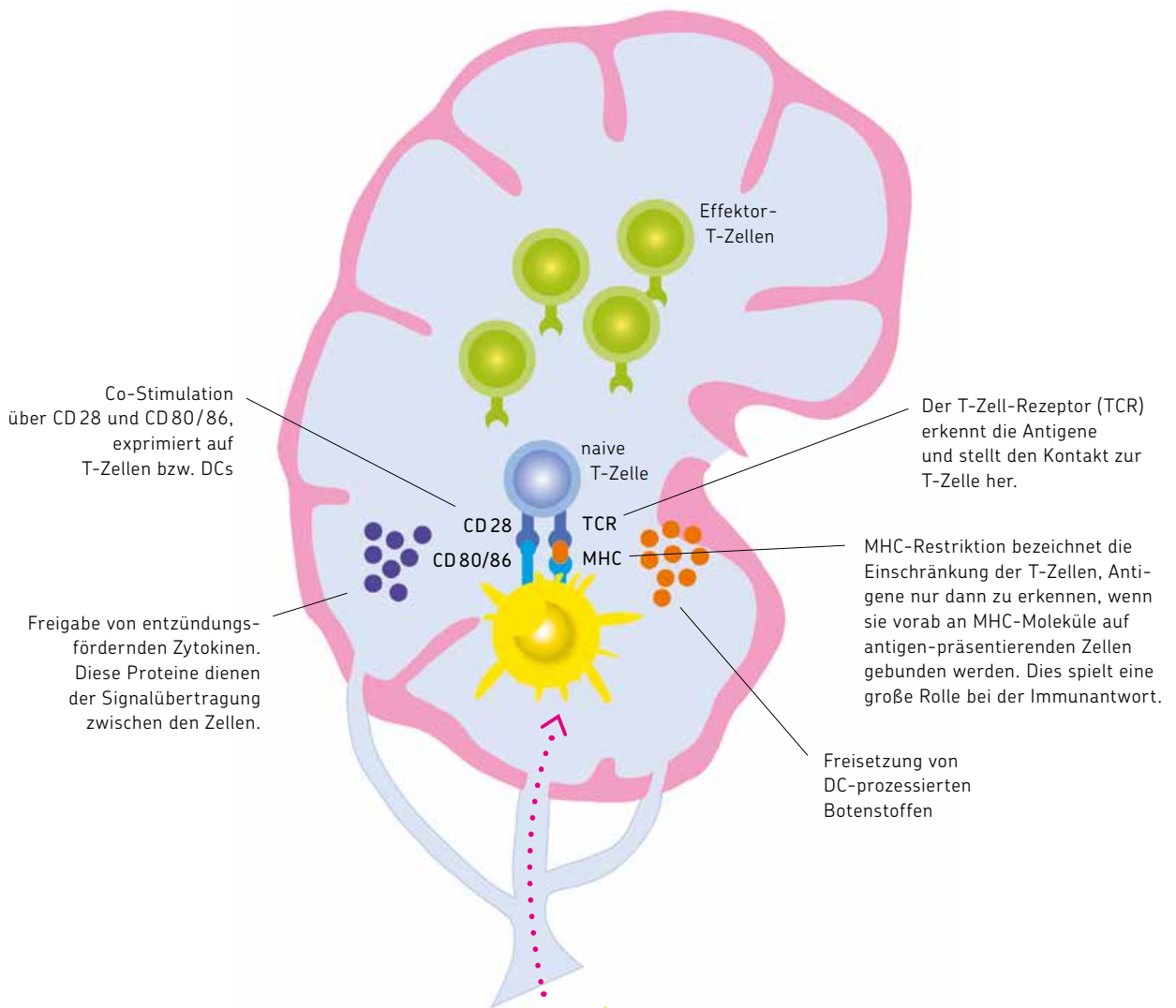
Eine ähnliche Idee hatte der Immunologe Honjo. Er entdeckte eine weitere Bremse und es gelang ihm auch, diese zu lösen – wodurch das Immunsystem seiner Patienten die Krebszellen bekämpfen konnte. Auch in Japan verliefen die klinischen Studien erfolgreich.

Die Krebs-Immuntherapie hat sich inzwischen zum Hoffnungsträger in der Medizin entwickelt. Dennoch ist Tasuku Honjo der Ansicht, dass sie mit konventionellen Behandlungsmethoden wie Strahlentherapie und Chemotherapie kombiniert werden muss – auch wenn das Immunsystem der Schlüssel zur Bekämpfung von onkologischen Erkrankungen ist.

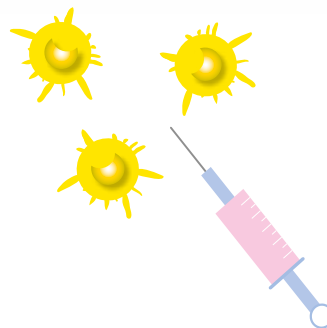


T-Zellen an einer Krebszelle. Farbige Rasterelektronenmikroskopie. Foto: Steve Gschmeissner/Science Photo Library

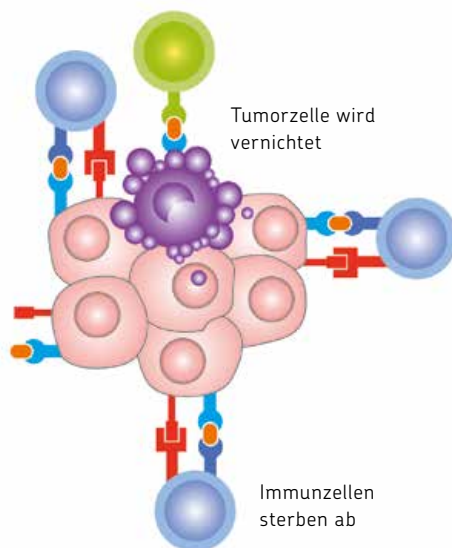
Ein Blick in die Mikro-Umgebung



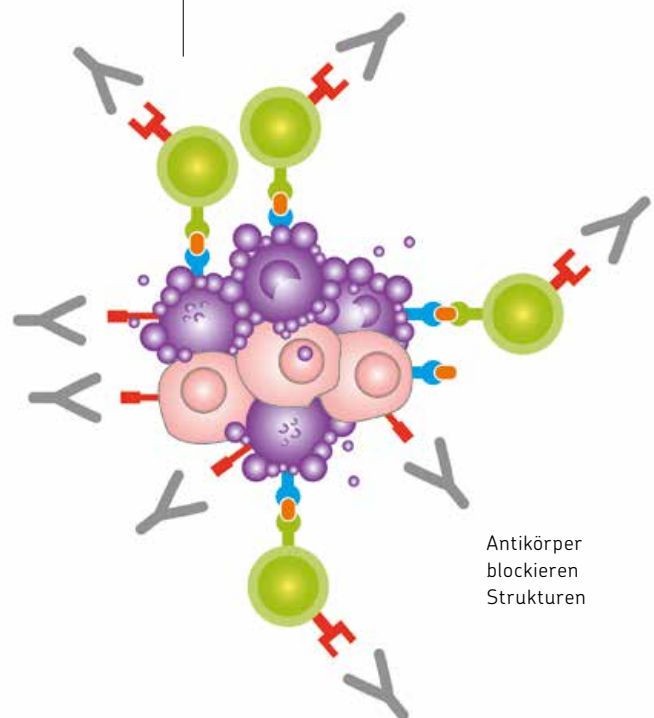
Monozyten oder natürlich vorkommende Dendritische Zellen werden aus dem Blut des Patienten isoliert, mit Tumorantigenen beladen und anschließend ausgereift. Die aktiven DCs wandern nach der Impfung in das Lymphsystem, um mit naiven T-Zellen zu interagieren und schließlich die Umwandlung in tumorspezifische, zytotoxische Effektor-T-Zellen auszulösen.



Aktiviert
Immune
Zellen
im
Tumorgewebe



Blockade der PD1- bzw.
PD-L1-Struktur durch Antikörper



Die Effektor-T-Zellen wandern in den Tumor, worauf die Tumorzellen einen Mechanismus entwickeln, um sich vor den Killerzellen zu schützen: Sie aktivieren auf den Immunzellen eine Molekularstruktur mit Namen PD-1, wodurch die Immunzellen durch die Auslösung des sogenannten programmierten Selbstmords (Apoptos) absterben. Die Checkpoint-Inhibitor-Antikörper setzen sich auf die Struktur PD-1 der Immunzellen oder auf PD-L1 der Tumorzellen und die Apoptose kann nicht mehr in Gang gesetzt werden. Das ist einer der großen Nutzen der Medizin-Nobelpreise von 2018.

Checkpoint-Inhibitoren sind Antikörper, die eine Manipulation des Immunsystems durch Tumorzellen verhindern sollen. Antikörper wie OPDIVO® (Nivolumab) und Keytruda® (Pembrolizumab) erhielten Mitte 2015 die Zulassung.

Diese Antikörpertherapie zeigt allerdings nur dann eine Wirkung, wenn eine Immunreaktion gegen die Tumorzellen existiert. Die Behandlungsoption mit Vakzinationstherapien ist deshalb eine sinnvolle Unterstützung und umgekehrt.

DER IMPFSTOFF IO-VAC®

Höchste Anforderungen an Reinheit und Qualität



Für die Herstellung unseres Impfstoffs IO-VAC® braucht es qualifizierte Mitarbeiter und ein Reinraumlabor auf neuestem Stand der Technik, wo fremde Partikel als Störfaktoren ausgeschlossen werden können. Menschliche Zellen sollen dort in speziellen Nährflüssigkeiten bei Körpertemperatur wachsen.

Im Laboratorium des IOZK arbeitet ein spezialisiertes Team gemäß dem Arzneimittelgesetz nach europäischen GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice).



Die Reinheit ist nach diesen Richtlinien geprüft, d.h. in den Laborräumen muss absolute Keimfreiheit herrschen, um eine Verunreinigung der Zellkulturen auszuschließen. Das wird durch ein Überdrucksystem mit Material- und Personalschleusen erreicht. Ein beständiger Luftstrom nach außen verhindert, dass Verunreinigungen über die Luft in die Räume gelangen können.

Zusammen mit der hochwertigen Geräteausstattung stellen diese aufwändigen Installationen die hohen Reinheitsanforderungen sicher.





IOZK PERSÖNLICH

Prof. Dr. rer. nat. Volker Schirmacher, Wissenschaftliche Leitung des IOZK

Seit über 50 Jahren begleite ich die Entwicklung der Tumorimmunologie. Die entscheidenden Fortschritte basieren maßgeblich auf der Grundlagenforschung. Dazu zählen die Gebiete Zelluläre Immunologie, Molekularbiologie, Virologie und Krebsforschung. Nobelpreise wurden für wichtige Entdeckungen vergeben, z.B. zu den Dendritischen Zellen, Toll-like Rezeptoren oder zu den Checkpoint-Inhibitoren.

Die Tumorimmunologie wird in Zukunft eine immer größere Bedeutung für die klinische Onkologie bekommen. Onkolytische Viren werden durch die Einführung therapeutischer Gene noch effizienter wirken. Immunologische Adapter-Proteine werden helfen, das Immunsystem noch besser an Tumore und Metastasen heranzuführen. Immunologische Gedächtniszellen werden in der T-Zell Therapie immer bedeutsamer. Die Immundiagnostik wird die Effizienz der personalisierten und individualisierten Medizin ständig weiter verbessern, was schon heute den Patientinnen und Patienten am IOZK zu Gute kommt.



Patienten-eigene Komponenten

Im Gegensatz zu anderen in den letzten zehn Jahren zugelassenen Krebsmedikamenten, zeichnet sich die IOZK Immuntherapie dadurch aus, dass sie nur geringfügige Nebenwirkungen mit sich bringt. Das liegt vor allem daran, dass wichtige Komponenten vom Patienten selbst stammen. Dazu gehören die Dendritischen Zellen, die aus Zellen des Blutes des Patienten in Kultur gezüchtet werden. Ferner zählen dazu die Tumorantigene.

Tumorantigene sind individuelle krankheitsspezifische Veränderungen der Tumorzellen, die von bestimmten Abwehrzellen unseres Immunsystems, den T-Zellen, erkannt werden können. Die Dendritischen Zellen werden mit derartigen Tumorantigenen beladen und übernehmen für die T-Zellen eine wichtige Funktion der Informationsübertragung.

Gesunde Körperzellen werden durch diese spezifische Therapie nicht bedroht, auch deshalb treten keine gravierenden Nebenwirkungen auf.

Onkolytische Viren als Agenten

Eine weitere Besonderheit der innovativen Immuntherapie am IOZK besteht in der Einbeziehung von onkolytischen Viren. Diese Viren sind besonders vielversprechende biologische Agentien. Sie zerstören Tumorzellen, aber keine gesunde Körperzellen.

Das am IOZK verwendete Virus ist ein Vogelvirus (NDV). Es ist bereits seit über 60 Jahren bei Krebspatienten im Einsatz und zeichnet sich durch einen hohen Grad von Sicherheit in der Anwendung aus. Es kann daher als unbedenklich eingestuft werden. Gesunde Körperzellen produzieren nach Kontakt mit dem NDV einen Abwehrstoff namens Interferon. Dieser Abwehrstoff schützt den Organismus vor einer Virusinfektion, gleichzeitig aktiviert er das Immunsystem.

Das IOZK ist die erste Institution weltweit, die es geschafft hat, NDV nach den höchsten Reinheits- und Qualitätskriterien in der Medizin (nach GMP Standard) herzustellen.

Die Forschungsprojekte 2019–2020

Forschung heißt, Antworten auf Fragen zu finden. Die Fragen, die uns beschäftigen, entstehen vor allem im Praxisalltag, die Suche nach den Antworten soll dazu dienen, die IOZK Immuntherapie ständig weiterzuentwickeln und zu verbessern.

Zweck der gemeinnützigen IOZK Stiftung ist die Förderung der wissenschaftlichen Grundlagen einer immunologisch-onkologischen Forschung und deren Translation in die Praxis. Die Maßnahmen sollen der Erforschung von Therapieoptionen und einer zeitnahen Umsetzung von Ergebnissen in die Patientenversorgung zugute kommen, gemäß den entsprechenden gesetzlichen Gegebenheiten.



Die IOZK Stiftung führt diese Forschungsprojekte am IOZK durch und beschäftigt dabei eigenes Personal, auch Doktoranden.

Antigenherstellung und Antigenpräsentation immunkompetenter Dendritischer Zellen für die Tumorstimmung

In Kooperation mit dem Institut für Klinische Immunologie der Universität Leipzig sollen in diesem Projekt Tumorantigene so modifiziert werden, so dass eine verbesserte Antigenpräsentation erzielt werden kann, die eine noch höhere Erfolgswahrscheinlichkeit in der Krebstherapie bietet. Tumor-assoziierte Toleranzmechanismen können u.a. derzeit relativ gut durch die neuartigen Checkpoint-Inhibitoren reduziert werden. Doch wie die geeigneten Tumorantigene hergestellt werden sollen, wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert, in der Literatur gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Möglichkeiten. In diesem Projekt wollen wir verschiedene Herstellungsmöglichkeiten vergleichen und auf ihre Anwendbarkeit am Menschen überprüfen.

Erweiterung der ELISPOT Diagnostik

Am IOZK wird der Therapieerfolg der Dendritischen Zellvaccine mit Hilfe eines modifizierten ELISPOT (Enzyme Linked Immuno Spot Assay) überprüft. Zwar bleibt die ELISPOT Diagnostik die Standardmethode beim Nachweis spezifischer T Zellen, dennoch werden in der wissenschaftlichen Literatur Alternativen oder Erweiterungen mit höherer Sensitivität diskutiert. Wir möchten überprüfen, ob eine Erweiterung des aktuell genutzten ELISPOTs zu einem aussagekräftigeren Ergebnis führt. In Kooperation mit der Immatics GmbH aus Tübingen soll deren Assay mit den ELISPOT Ergebnissen aus unserem Labor verglichen werden. Dabei sind auch andere Vergleiche mit kommerziell erhältlichen Kits möglich.

Immuntherapie basierend auf onkolytischen Viren durch Einkapselung in Nanopartikeln

In diesem EU-Doktoranden-Projekt soll die Wirkung unserer spezifischen Tumorstimmung für multiforme Glioblastome untersucht werden. Es handelt sich hier um eine Marie-Skłodowska-Curie-Maßnahme (engl. Marie-Skłodowska-Curie Actions, MSCA –), die Europäische Union will die internationale und sektorübergreifende Karriere von Wissenschaftlern fördern. Diese Maßnahmen sind Teil des europäischen Rahmenprogramms für Forschung und Innovation, Horizon 2020. Benannt sind die Programme nach der zweifachen Nobelpreisträgerin Marie Curie. Das Förderprogramm wurde von der Europäischen Kommission eingerichtet, um wissenschaftliche Laufbahnen attraktiver und den Forschungsstandort Europa interessanter zu gestalten und einen Pool von europäischen Forschenden zu schaffen.

Teilnahme am wissenschaftlichen Diskurs

Der wissenschaftliche Austausch im Zuge von Konferenzen ist ein wichtiger Aspekt der Grundlagenforschung in der Tumorstimmung. Daher werden die Forscher der IOZK Stiftung aktiv an Fachkonferenzen wie CIMT in Mainz oder CICON in Paris teilnehmen.

Spendenkonto

IOZK-Stiftung gGmbH
Volksbank Köln Bonn
IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16
BIC: GENODED1BRS

IOZK STIFTUNG

IMMUN-ONKOLOGISCHE FORSCHUNG

www.iozk-stiftung.org

Herausgeber:
IOZK-Stiftung gGmbH

Spendenkonto
Volksbank Köln Bonn
IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16
BIC: GENODED1BRS

Fotografie:
Roland Baege

Konzept und Layout:
Riegel + Reichenthaler

Köln, Juni 2019

