

Immuntherapie – nicht nur eine wissenschaftliche Herausforderung

Prof. Dr. Helmut Salih
Klinische Kooperationseinheit Translationale Immunologie
Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Partnerstandort Tübingen
Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen

08.03.2023

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.

dkfz.
Deutsches Konsortium für
Translationale Krebsforschung
Partnerstandort Tübingen


**Universitätsklinikum
Tübingen**

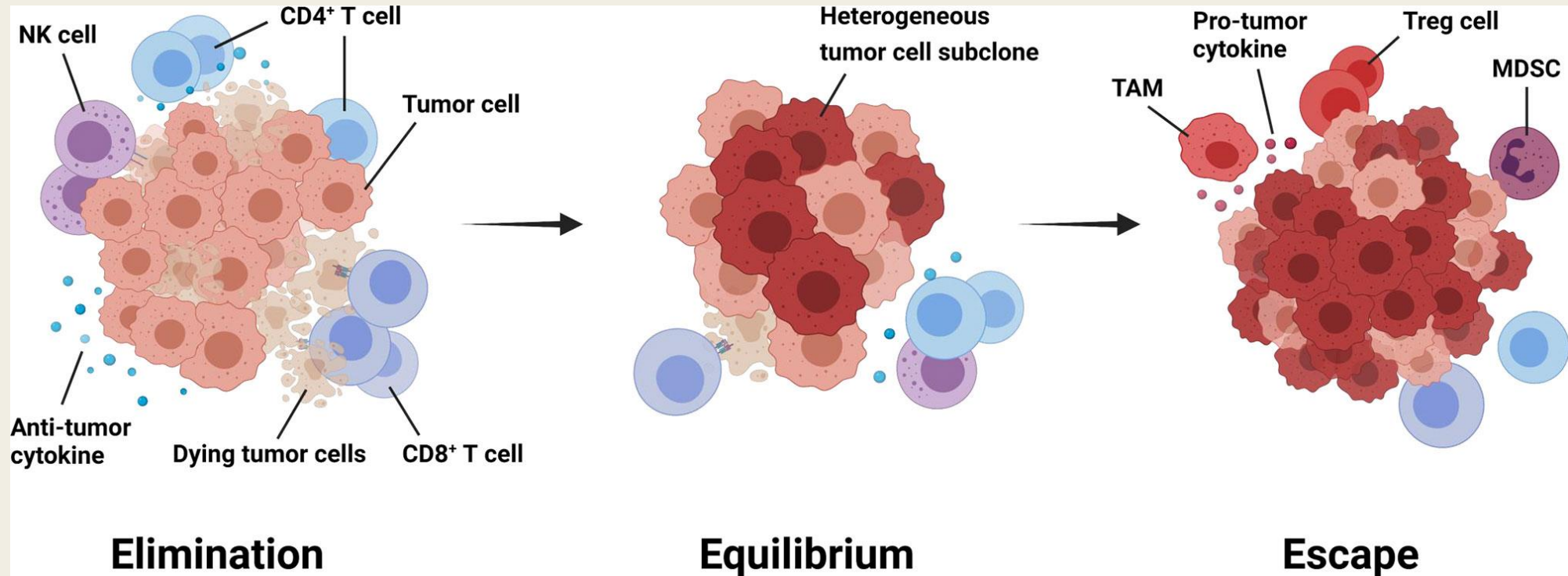
Historie

- Paul Ehrlich 1909: Immunsystem hält aberrante Keime in Schach
- Burnett und Thomas, ca. 1960: Konzept der **Tumor Immunüberwachung** (Cancer Immunosurveillance)
 - Burnet: Tumorbestandteile (=antigene) können Immunreaktion hervorrufen
 - Thomas: Komplexe, langlebige Organismen müssen Schutzmechanismen gegen Tumore besitzen
- Immunreaktionen eher gegen virusinfizierte, nicht maligne Zellen?
- 2001: Renaissance der Immunosurveillance Hypothese
- **Immunevasion** als “Hallmark of Cancer”

Immunsystem

	Zelluläre Komponenten	Humorale Komponenten
Angeborenes Immunsystem	Granulozyten Monozyten/Makrophagen NK Zellen Dendritische Zellen	Komplement Lysozyme
Erworbenes Immunsystem	T Zellen B Zellen	Antikörper

Tumor Immunevasion



Zhu et al., Front. Immunol. 2022

Konventionelle Systemtherapie versus Antikörpertherapie

Chemotherapie

- Rasche und hochpotente **Reduktion der Tumormasse**, aber
 - Wirkung **nicht spezifisch** auf Tumorzellen mit entsprechenden **Nebenwirkungen**
 - Zurückbleibende restliche **Tumorerkrankung** als Ausgangspunkt für **Rezidiv**

Immuntherapie

- mit Antikörpern - **Ehrlichs Zauberkugeln?**



Paul Ehrlich, 1854-1915
Nobelpreisträger, Erfinder der
Zauberkugeln

Eine Jahrhundertarbeit aus den 70ern ermöglicht die Antikörperrevolution

Nature Vol. 256 August 7 1975

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

THE manufacture of predefined specific antibodies by means of permanent tissue culture cell lines is of general interest. There are at present a considerable number of permanent cultures of myeloma cells^{1,2} and screening procedures have been used to



Georges Köhler



Cesar Milstein

- Immunisierung von Mäusen als Grundlage für die Entwicklung **therapeutischer Antikörper**

Monoklonale Antikörper revolutionieren...

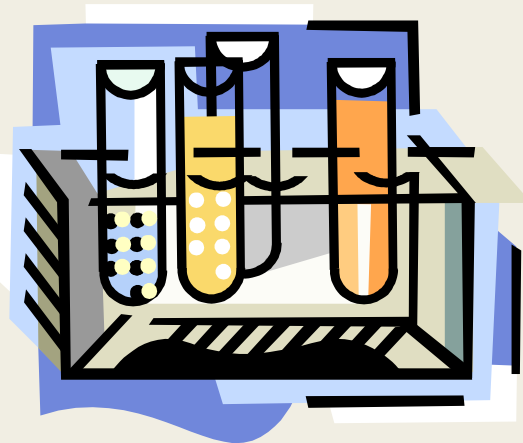
Die Zellbiologie

- z.B. Kartographierung der Oberfläche von Leukozyten (CD Klassifikation)...

[illegible]

Die serologische Diagnostik

- Zuverlässige Tests für HIV, Hepatitis....



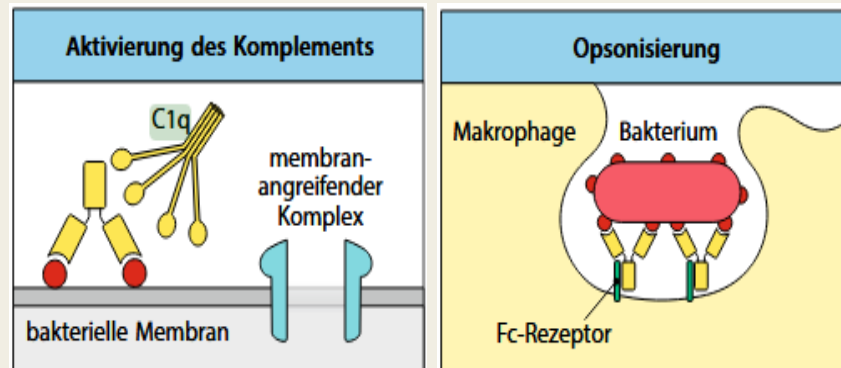
...und die Therapie?



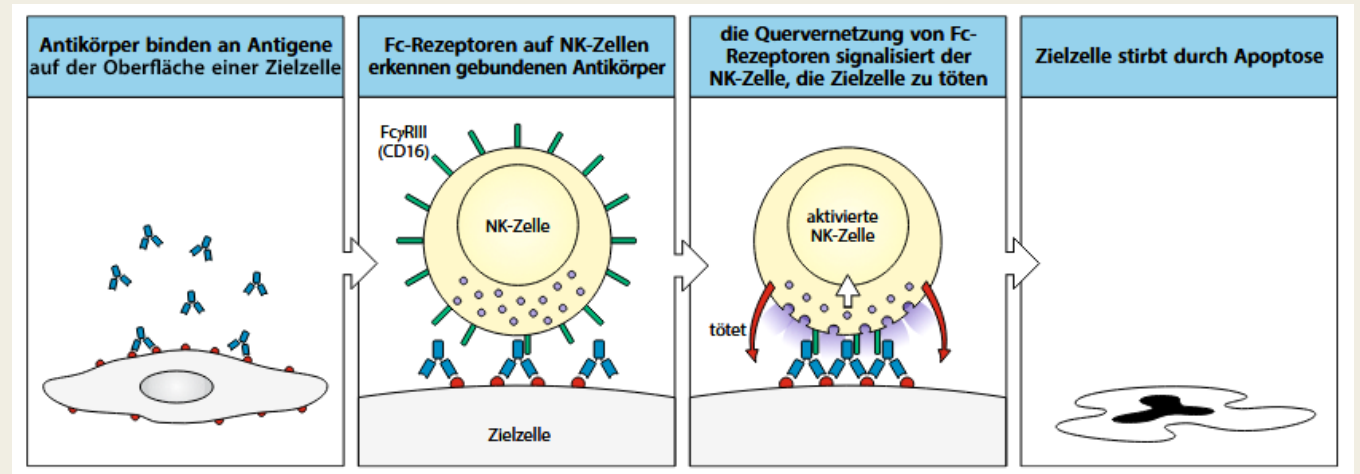
Wie wirken Antikörper ?

1. Durch Aktivierung immunologischer Effektormechanismen

➤ Komplementvermittelte Zytotoxizität

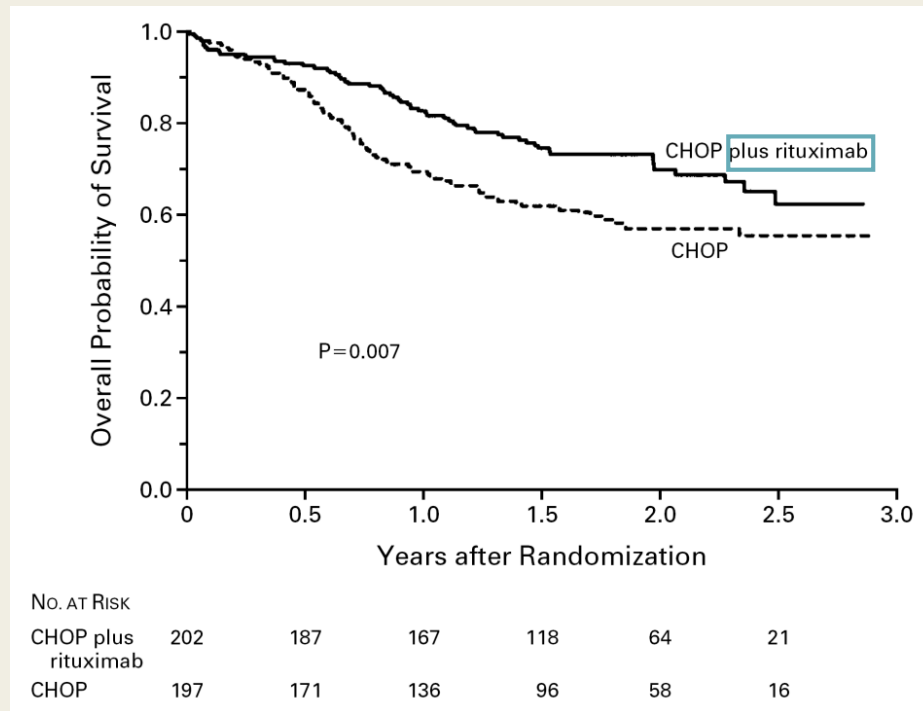


➤ Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC)

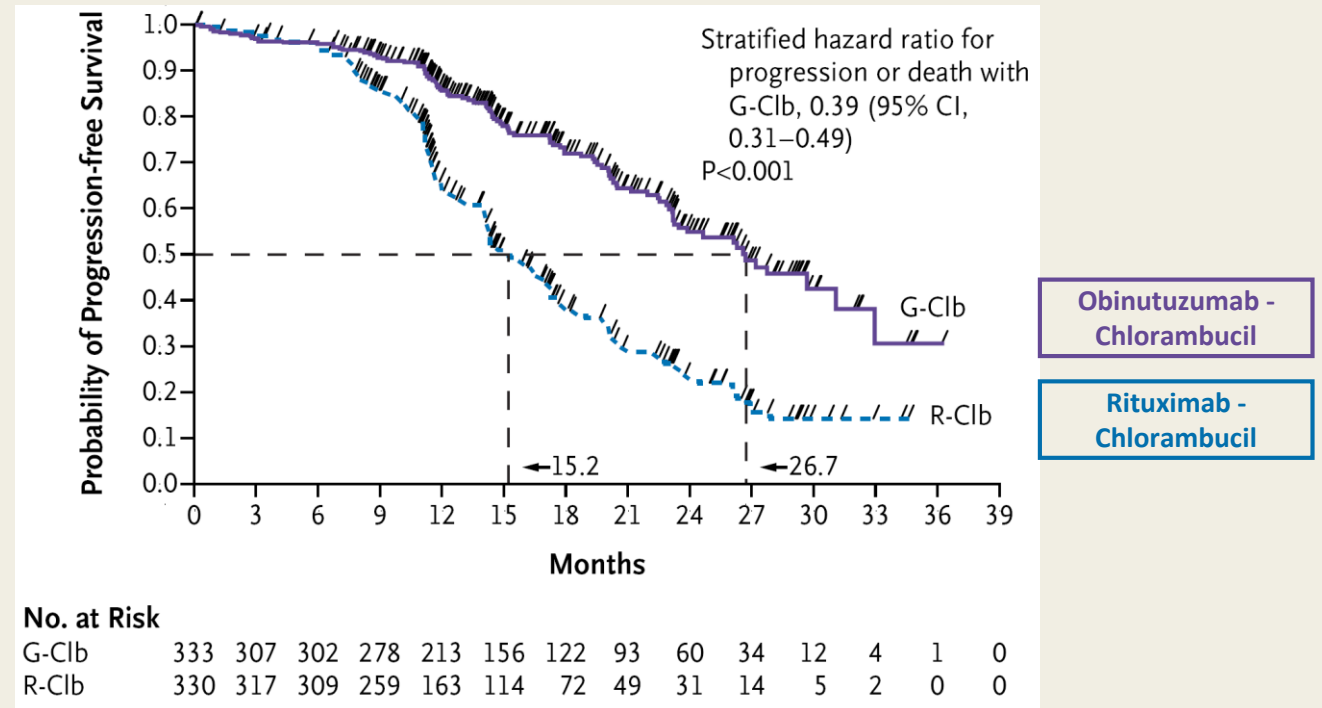


Anti-CD20 Antikörper bei B Zell-Lymphomen

Chemo +/-Rituximab



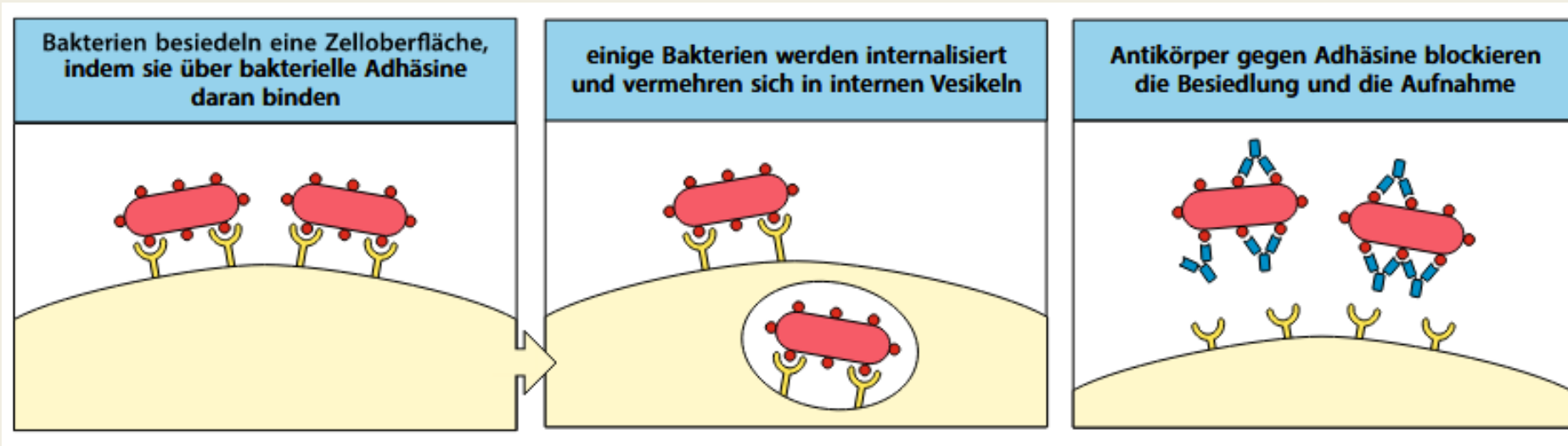
Obinituzumab (Fc-optimiert) vs. Rituximab



➤ Bedeutung der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC)

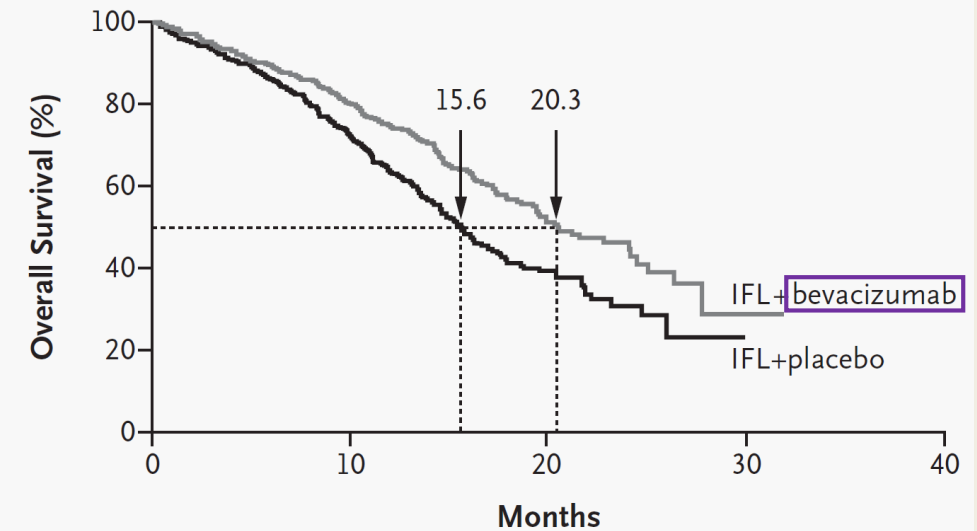
Wie wirken Antikörper ?

2. Durch Blockade des Antigens



Klinischer Einsatz blockierender Antikörper

- **Immunsuppression bei Transplantatabstoßung und Autoimmunerkrankungen**
 - Anti-CD3 (Orthoklone OKT3)
 - Anti-CD25(=IL2-Rezeptor) (Zenapax, Simulect)
 - Anti-TNF (Infliximab, Etanercept, etc.)
- **Angiogenesehemmung bei Makuladegeneration**
 - Anti-VEGF (z.B. Bevacizumab)
- **Hemmung der Neoangiogenese bei Krebserkrankungen**



No. at Risk

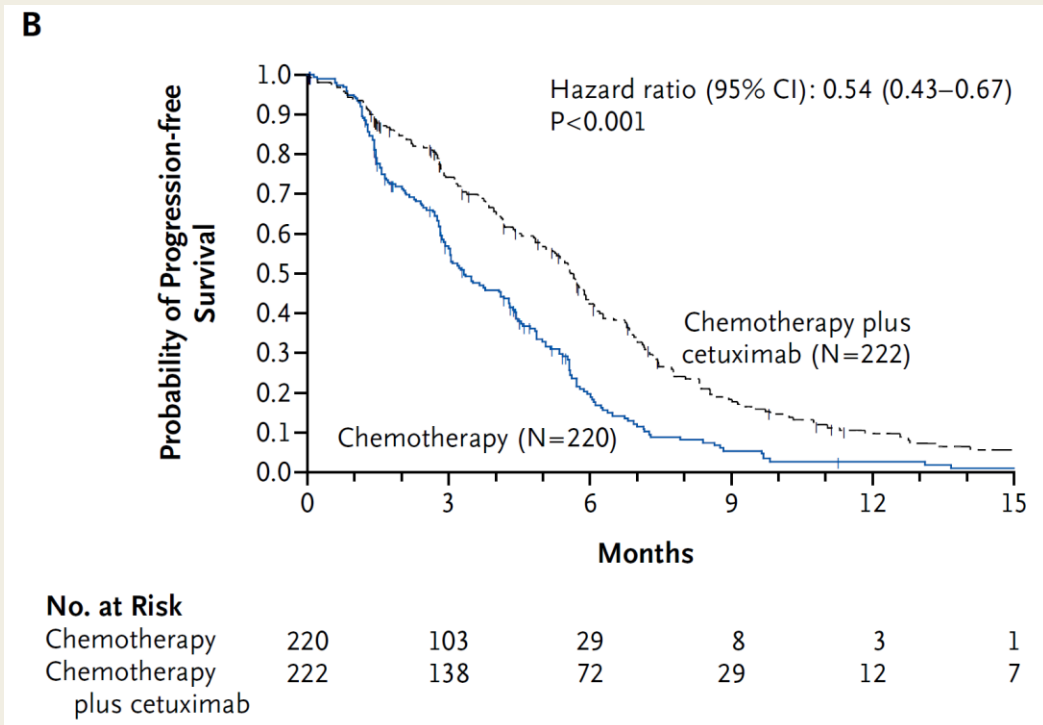
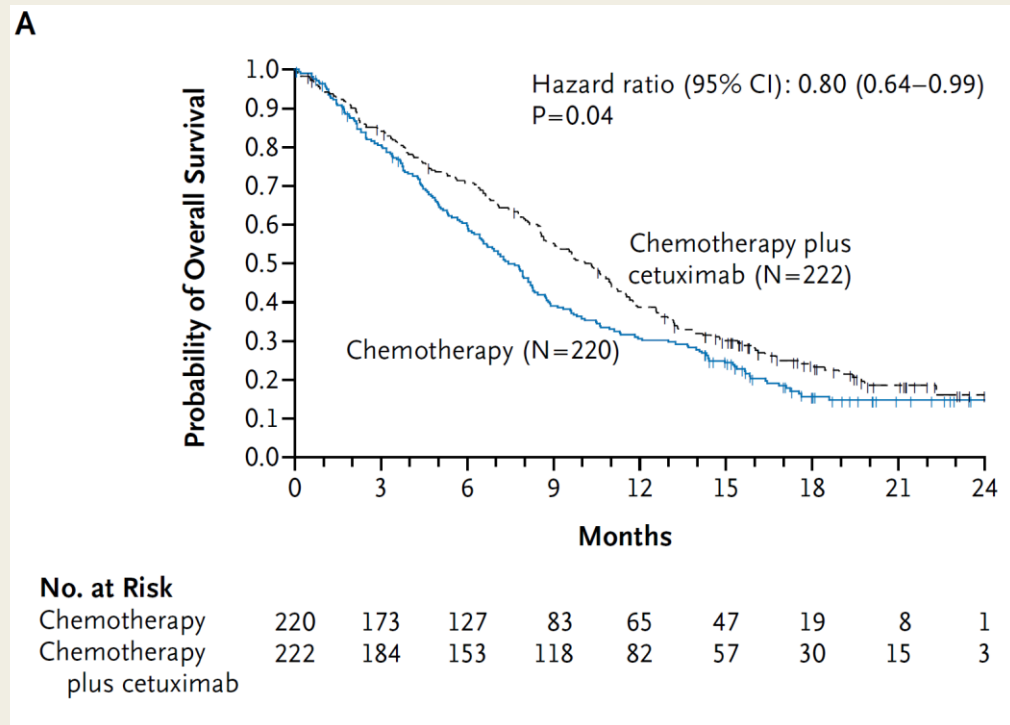
IFL+bevacizumab	402	362	320	178	73	20	1	0
IFL+placebo	411	363	292	139	51	12	0	0

813 nicht vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom

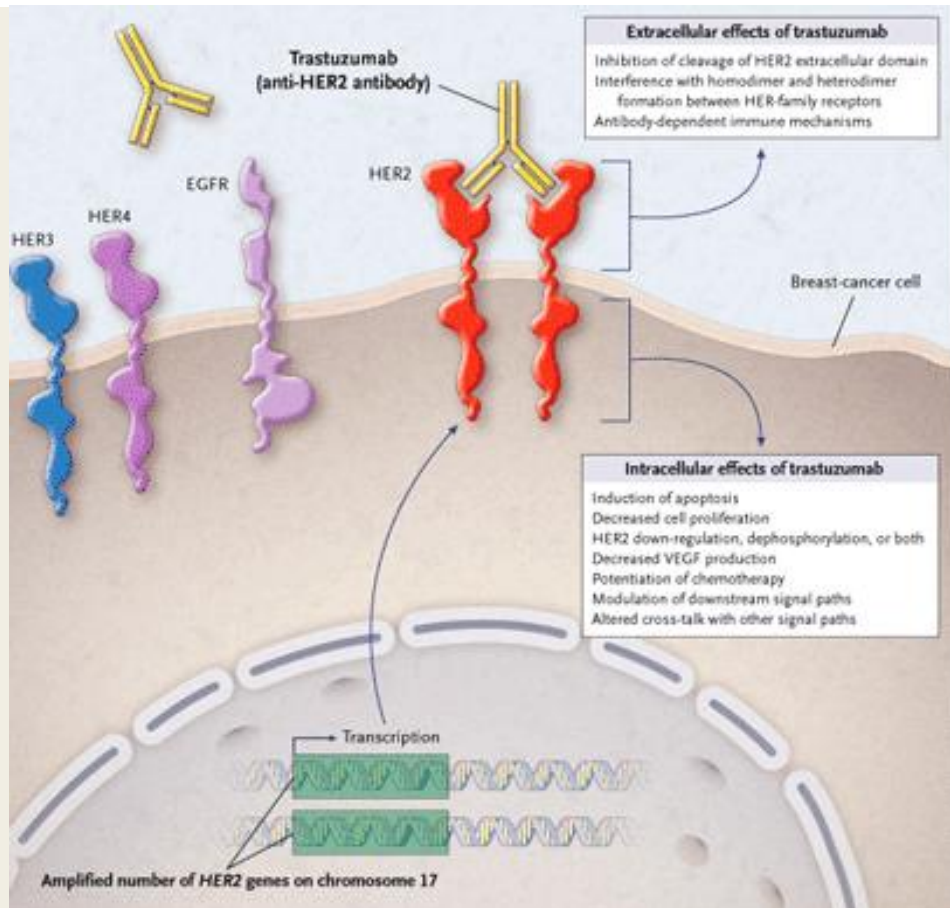
Klinischer Einsatz blockierender Antikörper

➤ Blockade „kanzerogener Signale“

- Anti-EGFR (Cetuximab) bei metastasierten Kopf-Hals Tumoren



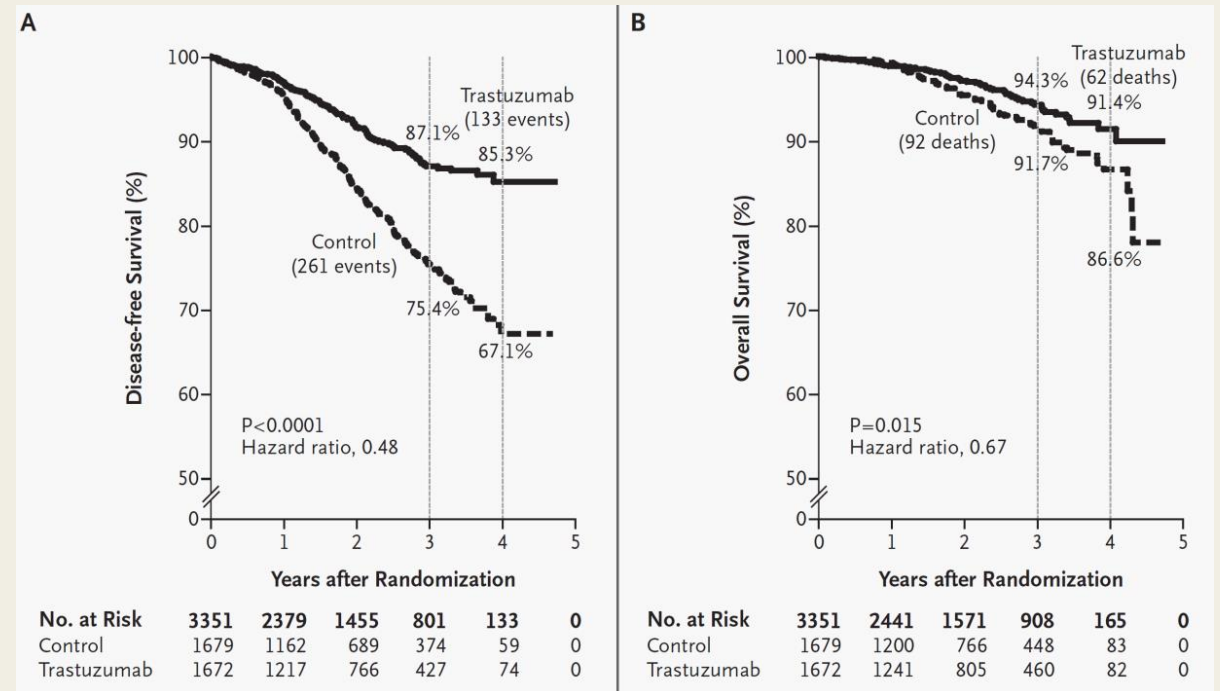
Klinischer Einsatz blockierender Antikörper



H.J.Burstein, N Engl Med 353:1652 (2005)

Blockade „kanzerogener Signale“

- Anti-Her2/neu (Trastuzumab), Brustkrebs nach operativer Tumorentfernung



Romond et al. N.Engl.J.Med. 353:1673 (2005)

NEUE HOFFNUNG FÜR LUNGENKREBS-PATIENTEN

Immuntherapie soll Tumore schmelzen lassen

Neue Ansätze mit Immuntherapie

Warum eine kleine Studie zu einer Darmkrebsvariante jetzt groß rauskommt

Zwölf behandelte Krebskranke, zwölfmal ein Stopp des Krebses, ohne OP oder Bestrahlung: Der Wirkstoff Dostarlimab sorgt für Aufregung. Aber noch gibt es zu viele Fragezeichen, um eine Sensation auszurufen. Von Nina Weber

INTRODUCTION TO SPECIAL ISSUE



The Cancer Immunotherapy Revolution

PRISCILLA N. KELLY

Politik Finanzen Perspektiven Klima Wissen Gesundheit Unterhaltung Panorama Sp

Nachrichten > Gesundheit > Ratgeber > Krebs > Krebs heilen: Neue Immuntherapien besiegt ihn - ohne den Körper zu zerstören

Checkpoint-Inhibitoren statt Chemo-Keule

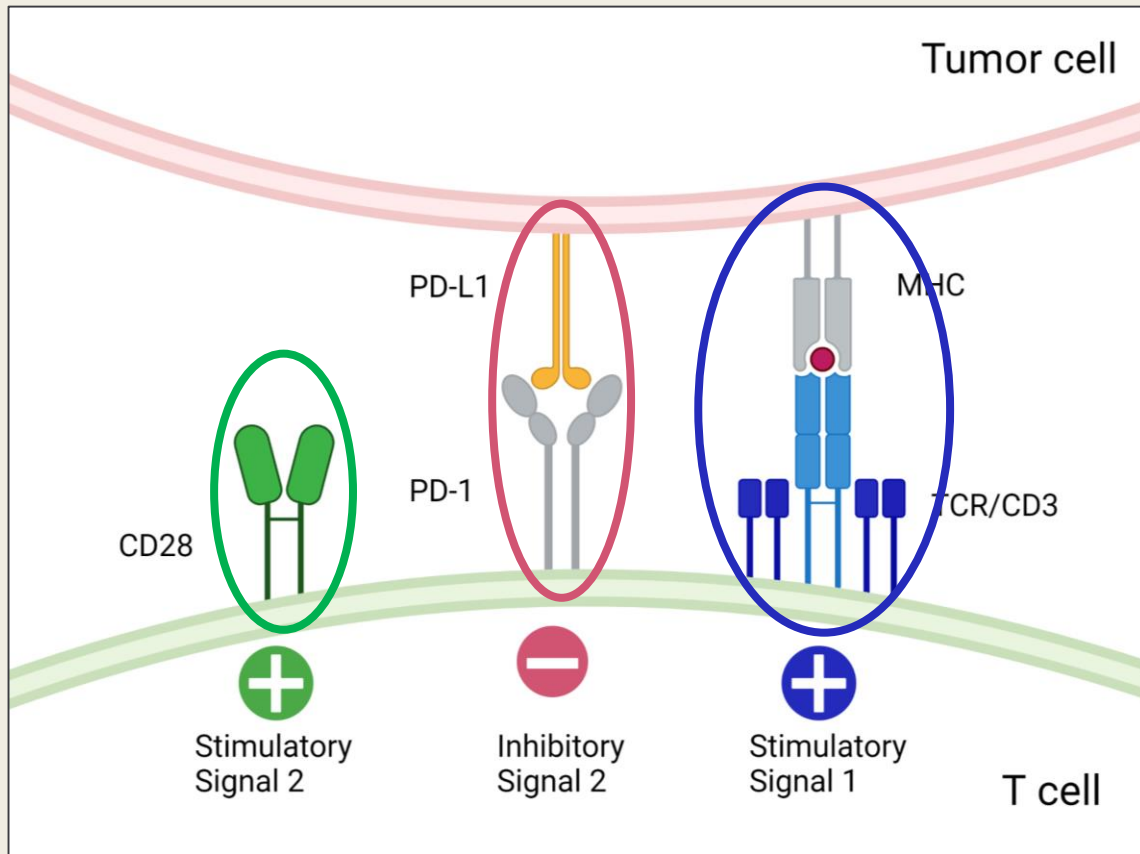
Neue Immuntherapien besiegen den Krebs - ohne den Körper zu zerstören

Teilen Pocket

Die Chancen bei Krebs haben sich in den letzten Jahren durch neue Immuntherapien stark verbessert

Getty Images/Stockphoto

Ein neuer Meilenstein der Tumorthherapie – Aktivierung von T Zellen



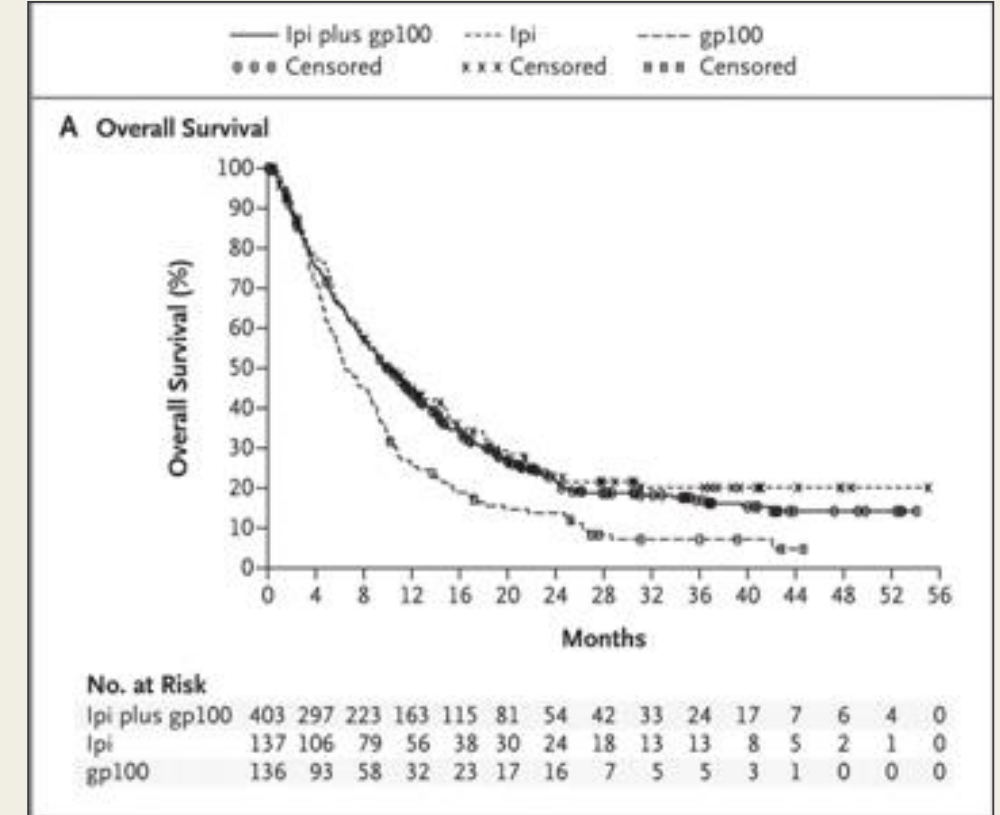
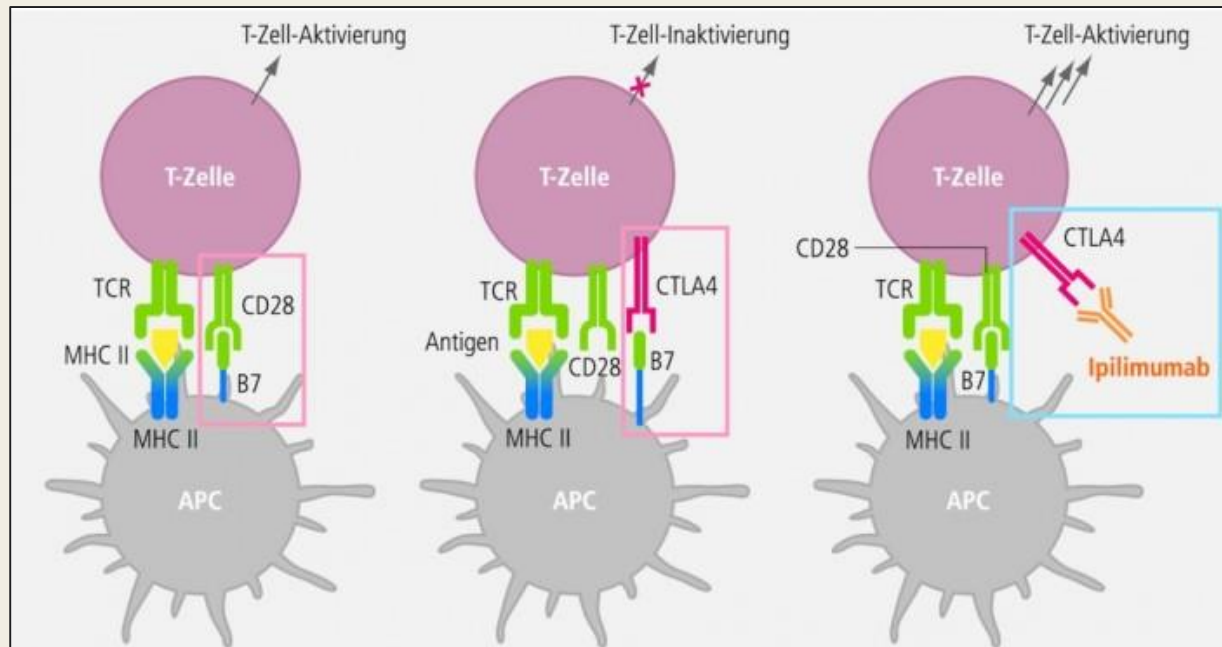
Mittlerweile etablierte Strategien der T Zell-basierten Immuntherapie:

- Checkpoint inhibition (CPI)
 - z.B. PD1 (Keytruda®)
- Bispezifische Antikörper
 - z.B. Blincyto®
- CAR T Zellen
 - transfiziert mit Antikörper und Signaldomänen – z.B. Yescarta®

Klinischer Einsatz blockierender Antikörper

Blockade „immunhemmender“ Signale

- Anti-CTLA-4 (Ipilimumab), z.B. malignes Melanom

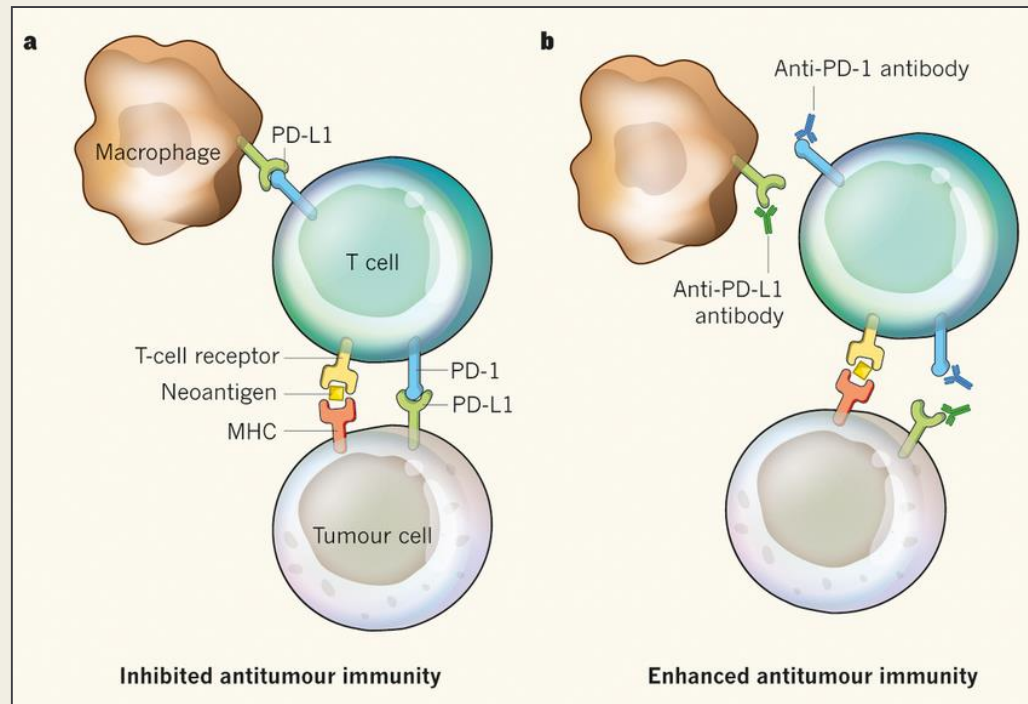


Hodi et al. N Engl J Med 2010;363:711-723.

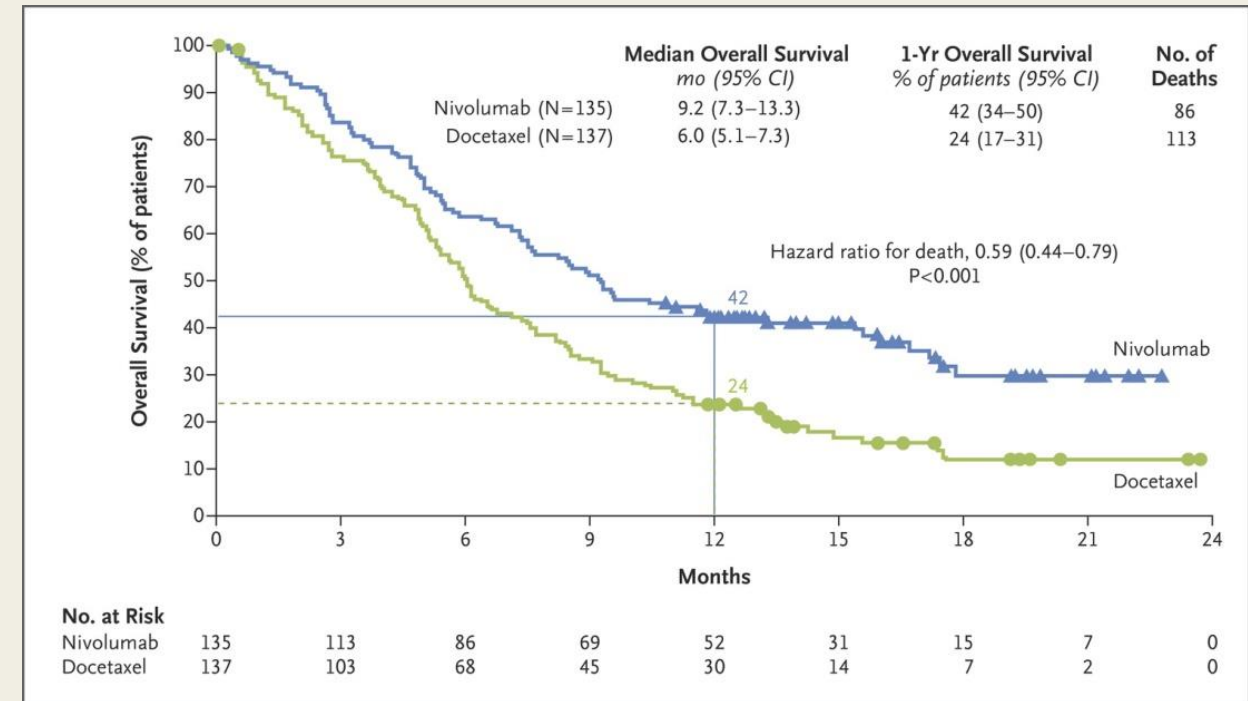
Klinischer Einsatz blockierender Antikörper

Blockade „immunhemmender“ Signale

- Anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab), z.B. malignes Melanom, NSCLC

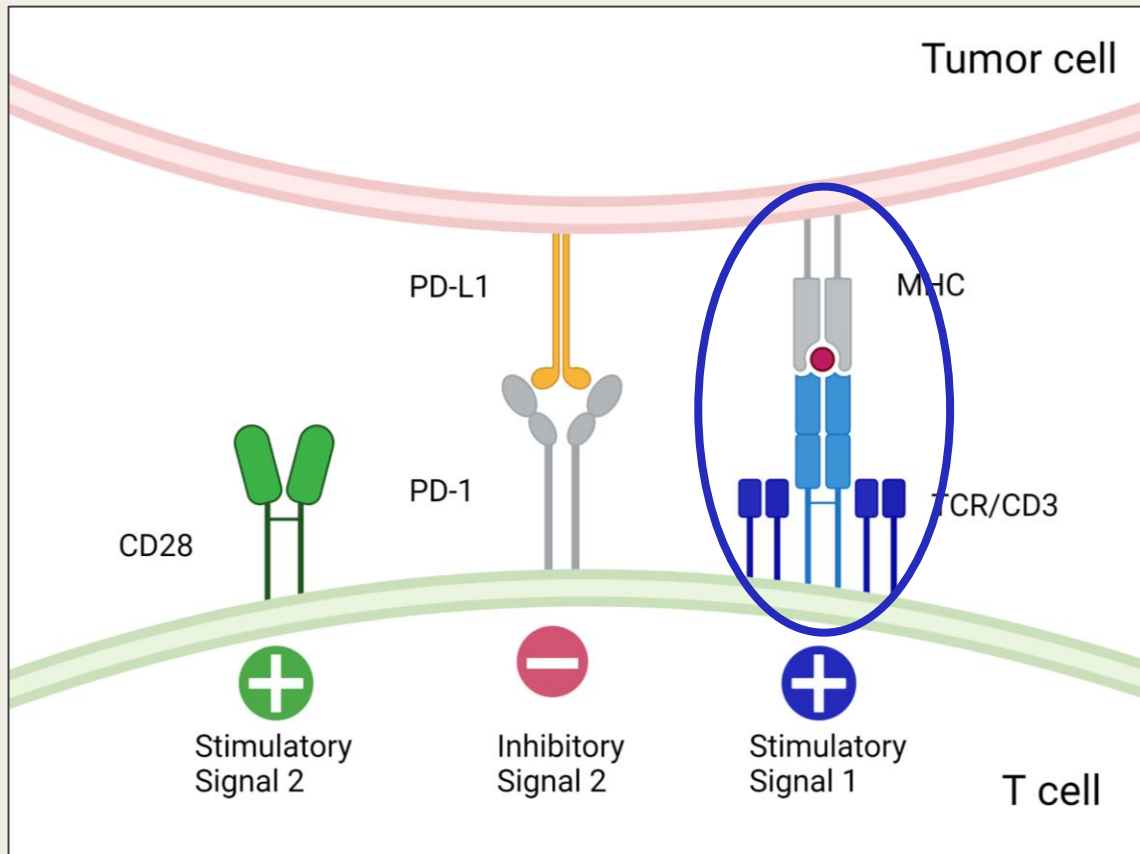


Wolchok et al., Nature 515, 496–498 (2014)



Brahmer J et al. N Engl J Med 2015;373:123-135.

Ein neuer Meilenstein der Tumorthherapie – Aktivierung von T Zellen



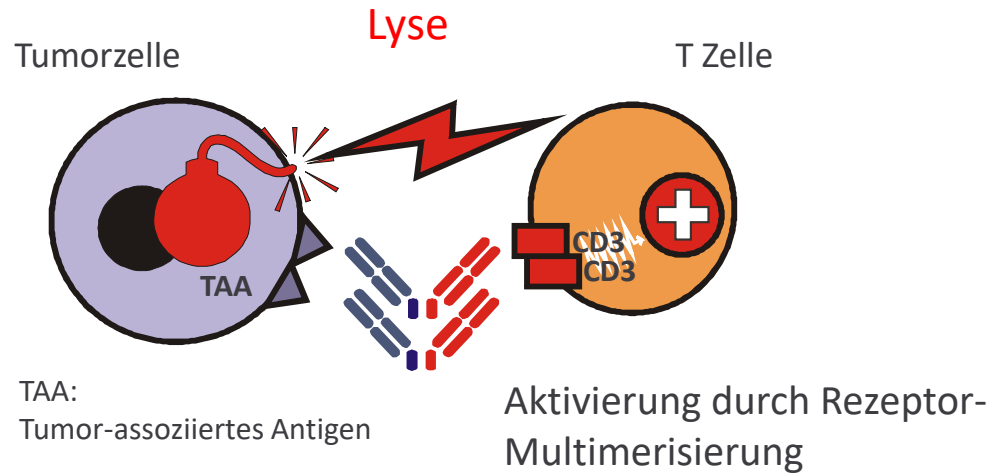
Mittlerweile etablierte Strategien der T Zell-basierten Immuntherapie:

- Bispezifische Antikörper
 - z.B. Blincyto®

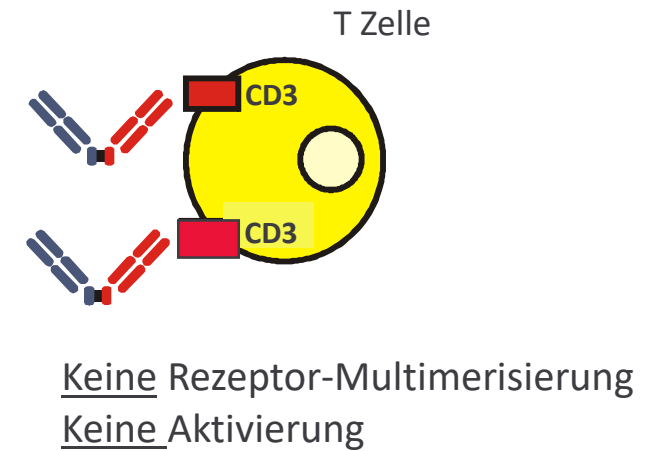
Bispezifische Antikörper

Konzept: Bestehend aus Ziel- und Effektorarm

Zielzelle **vorhanden**

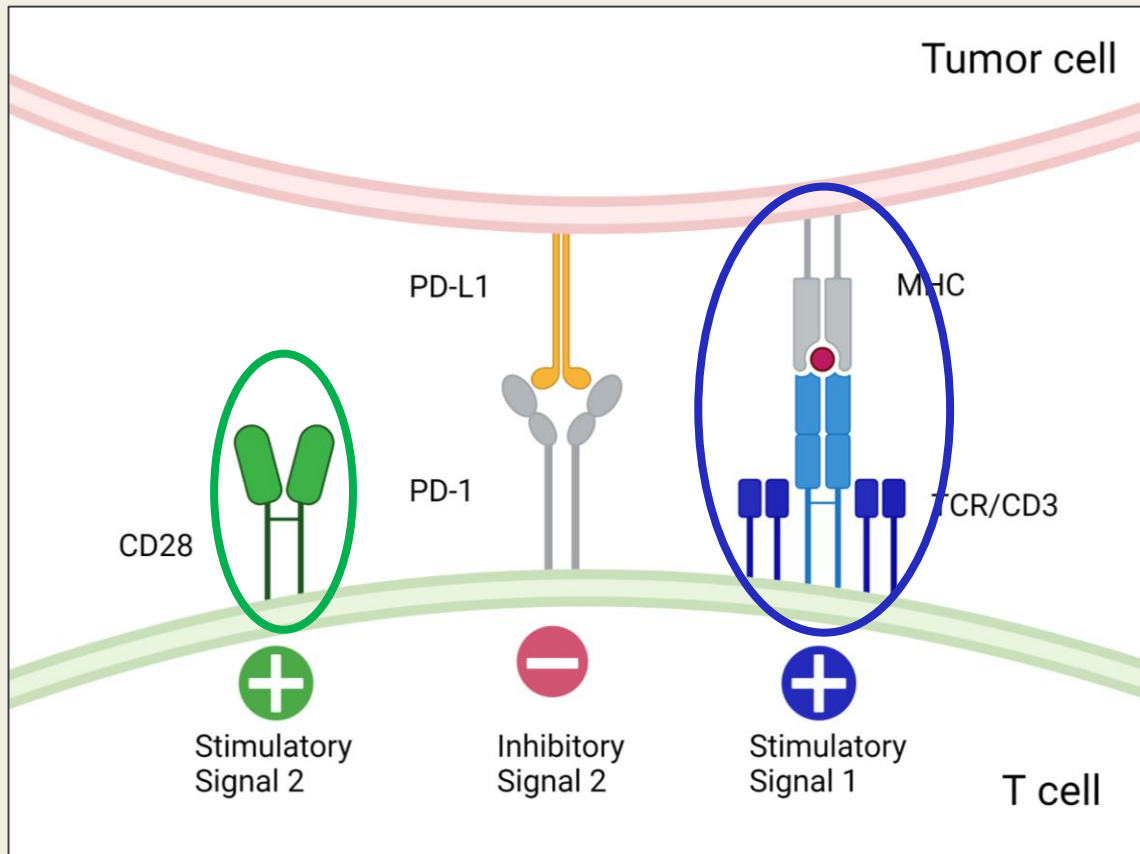


Zielzelle **abwesend**



Prototyp: BiTE Antikörper Blinatumumab (CD19 x CD3)

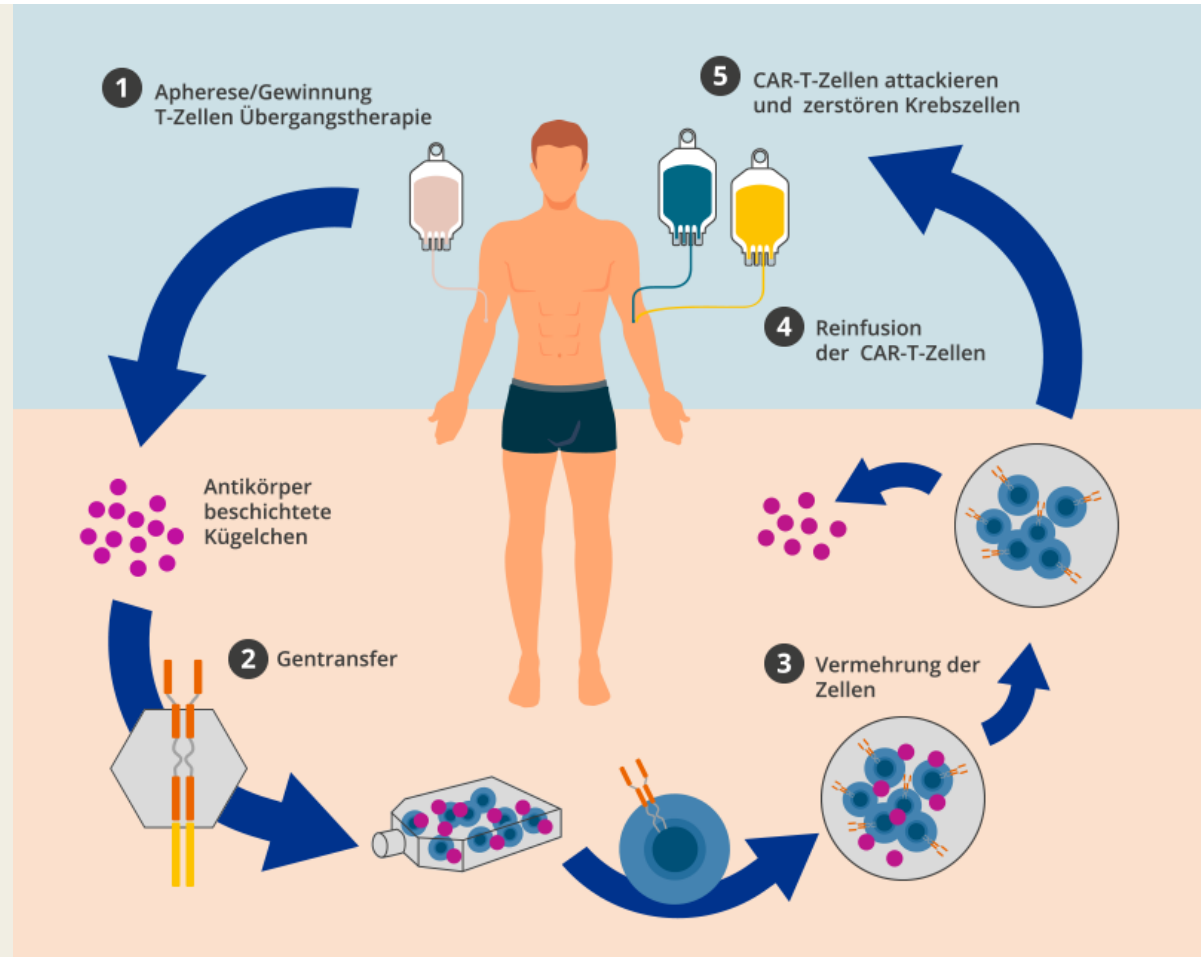
Ein neuer Meilenstein der Tumorthherapie – Aktivierung von T Zellen



Mittlerweile etablierte Strategien der T Zell-basierten Immuntherapie:

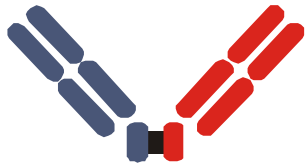
- CAR T Zellen
 - transfiziert mit Antikörper und Signaldomänen – z.B. Yescarta®

CAR T Zellen

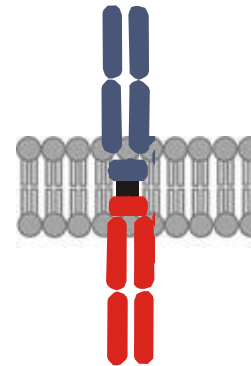


Grundlage der CAR T Zelltherapie: Antikörper

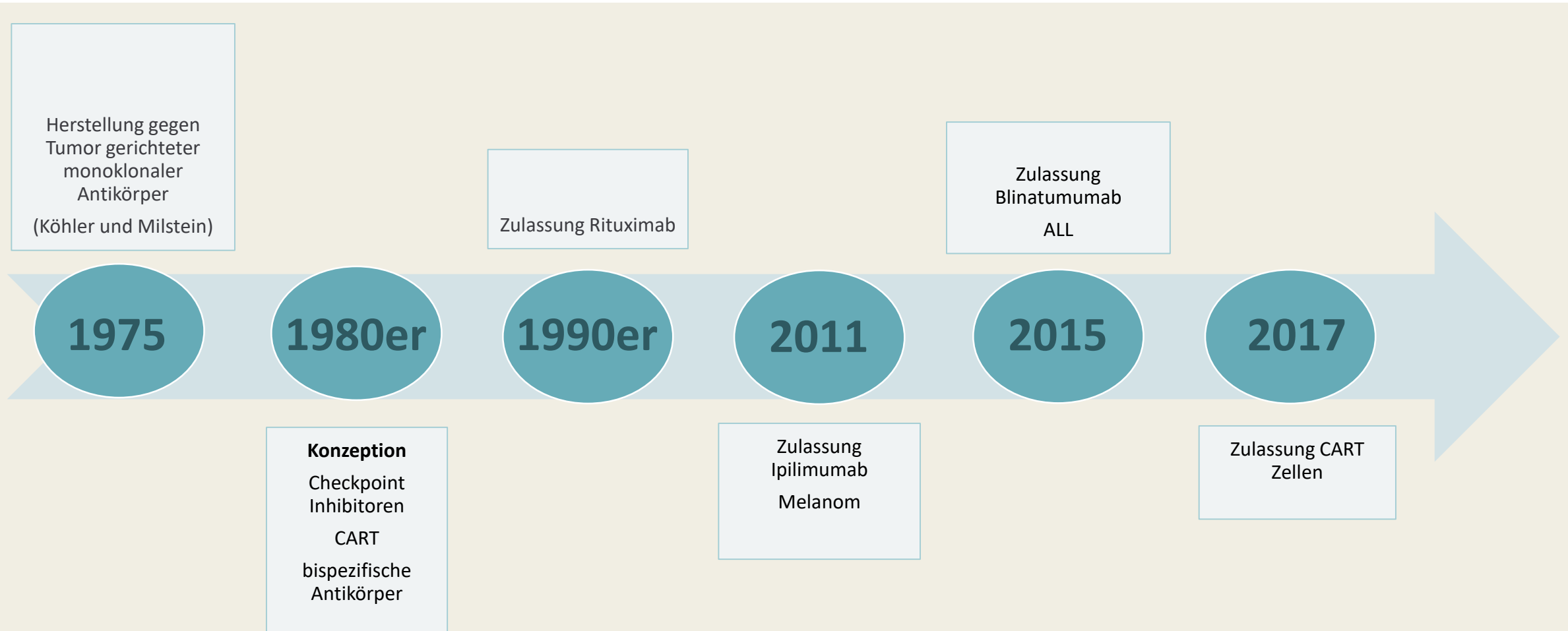
Bispezifischer Antikörper



CART Zelle



Entwicklung der Immuntherapie bei Krebserkrankungen



Ehrlichs Zauberkekeln wirken ! Aber.....



Paul Ehrlich, 1854-1915
Nobelpreisträger, Erfinder der
Zauberkekeln

Bereits zugelassen, weitere in Erprobung:

- ✓ Antitumor-Antikörper (ADCC-optimiert)
- ✓ Checkpoint Inhibitoren (anti-CTLA4 bzw. PD-1)
- ✓ Bispezifische Antikörper
- ✓ CART Zellen

Verbliebene Herausforderungen:

- Begrenzte therapeutische Wirkung
- Für zahlreiche Tumorarten bislang keine Antikörper verfügbar
- Langsame Translation „from bench to bedside“ (10-25 Jahre)

Entwicklung neuer/besserer Antikörper: nur eine wissenschaftliche Herausforderung?

- Gesetzgebung fordert strikte Einhaltung von GMP- und GCP-Richtlinien
 - auch für Studien mit universitär entwickelten Substanzen/Antikörpern
- seit AMG Novelle 2004 Entwicklung an der Akademie kaum mehr möglich

Konsequenzen:

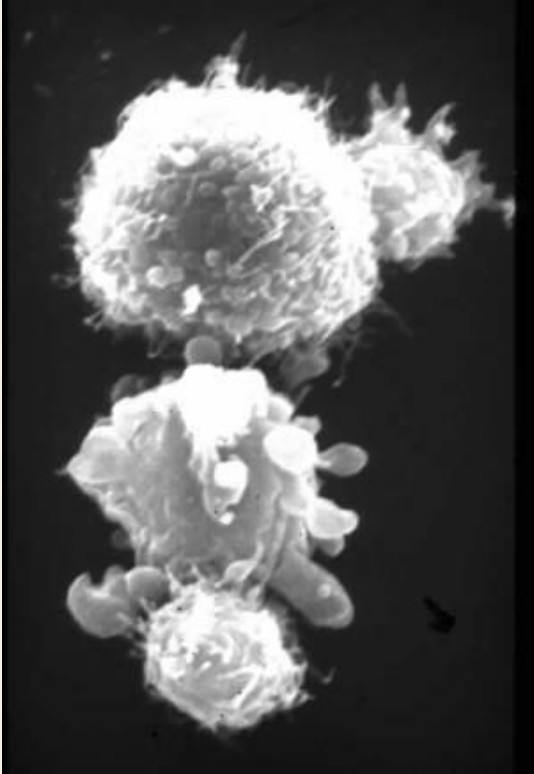
- Entwicklung neuer Medikamente nahezu ausschließlich durch die Industrie
- beeinflusst durch zahlreiche „nicht-wissenschaftliche“ Faktoren



14. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes 14. AMG – Novelle

Umsetzung der Revision der europäischen pharmazeutischen Gesetzgebung für Human- und Tierarzneimittel (Richtlinie 2004/27/EG und Richtlinie 2004/28/EG) sowie der Richtlinie über traditionelle pflanzliche Arzneimittel 2004/24/EG vom 31.3.2004 (zur Änderung der 2001/83/EG und 2001/82/EG) in das Arzneimittelgesetz (AMG), das Heilmittelwerbegesetz (HWG) und das Patentgesetz (PatG).

T Zell-basierte Immuntherapie ist Standard geworden - jedoch profitiert nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten



T-Zellen töten Krebszellen Photography: J.Chiu, G.Jung

Checkpoint Inhibitoren

- Dauerhaftes Ansprechen nur bei einem kleinen Teil der Patienten

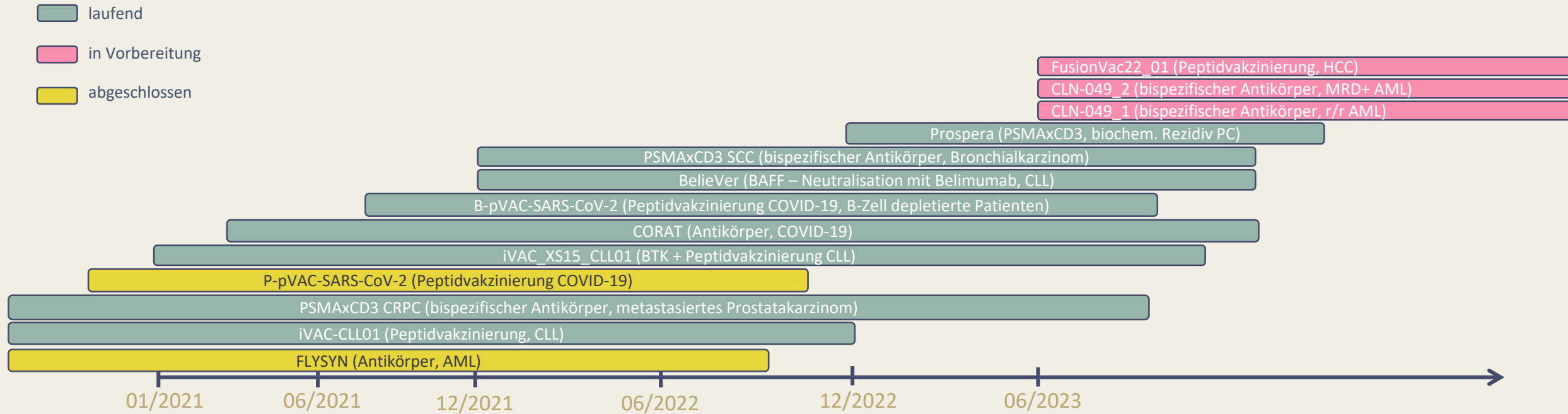
Bispezifische Antikörper

- Erfolgreich bei Leukämie/Lymphomen, aber nicht bei soliden Tumoren

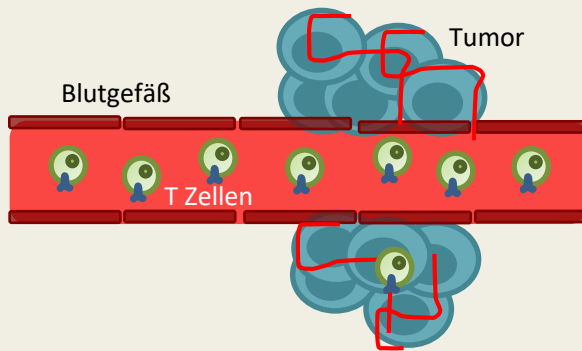
CAR T-Zellen

- Schwerfällige Produktion
- nur bei Leukämie/Lymphomen erfolgreich

Klinische Studien KKE Translationale Immunologie

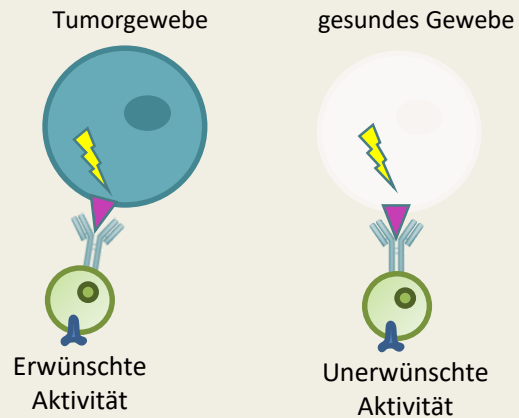


Drei Herausforderungen bei soliden Tumoren



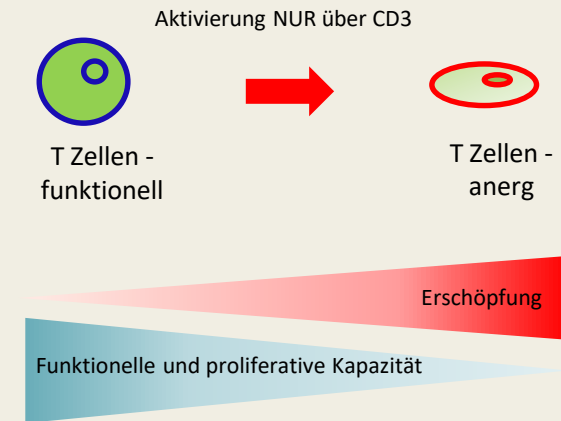
1. Mangelnde Akzessibilität:

- T-Zellen dringen nicht in ausreichender Zahl in solide Tumore ein



2. Mangelnde Spezifität:

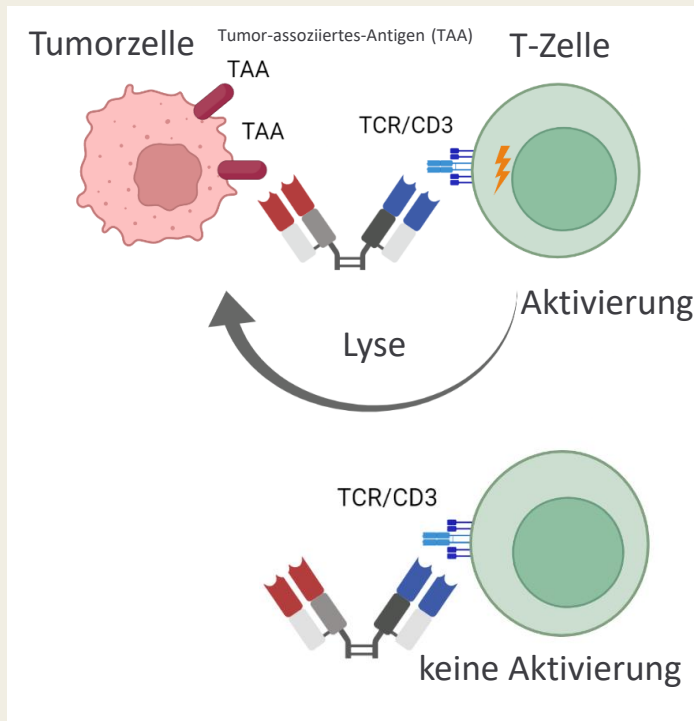
- Zielantigene auf gesundem Gewebe vorhanden, was zu Nebenwirkungen führt
- unspezifische T-Zell-Aktivierungen aufgrund suboptimaler Antikörperformate



3. Mangelnde Nachhaltigkeit:

- Über CD3 T-Zellen erschöpfen sich mit der Zeit und werden unempfindlich

Die 3 Herausforderung gelten auch für bispezifische Antikörper

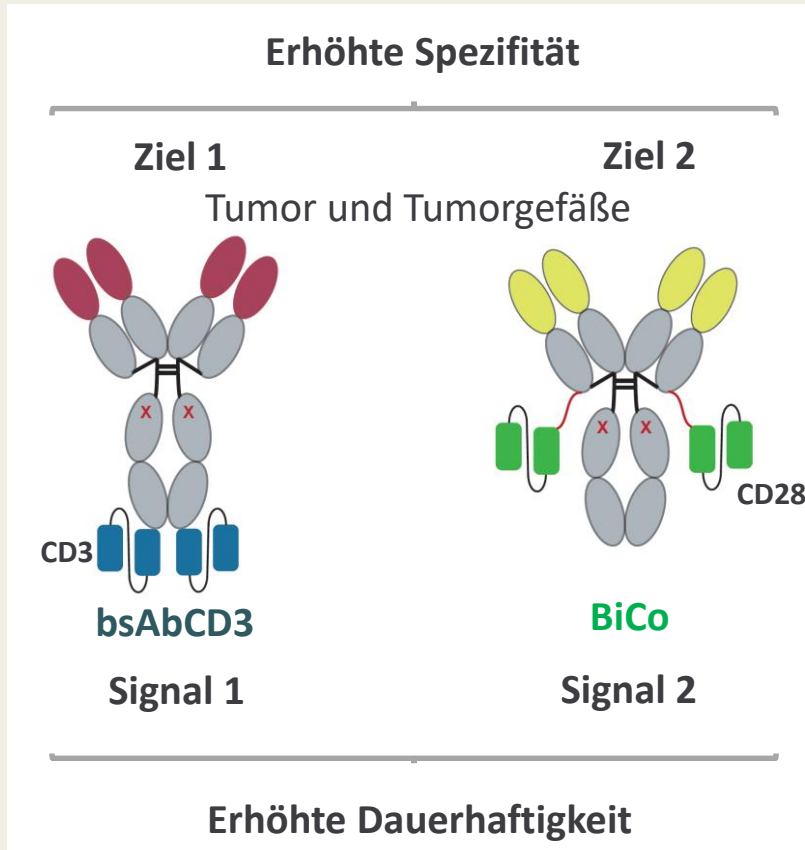


Allgemeine Probleme von bsAb, die CD3 stimulieren:

- Herausforderung ① Mangelnde **Akzessibilität**
→ begrenzte Wirksamkeit bei soliden Tumoren
- Herausforderung ② Mangelnde **Spezifität**
→ Dosisbegrenzende Nebenwirkungen
- Herausforderung ③ Mangel an **Signal 2**
→ Unzureichende T-Zell-Aktivierung

Konzepte zur Überwindung der Limitationen

Einzigartige bispezifische Antikörperkombination: 2 Ziele - 2 Signale



Bispezifische Antikörper induzieren eine überlegene T-Zell-Immuntherapie von Krebs durch:

- **Erhöhte Zugänglichkeit** ↑
TAAs werden auf Tumorzellen **und** Tumor-Gefäßen exprimiert
- **Erhöhte Spezifität** ↑
TAA-Kombination → NICHT auf gesundem Gewebe vorhanden
- **Erhöhte Dauerhaftigkeit** ↑
Lang anhaltende Reaktion des Immunsystems aufgrund der Aktivierung von T-Zellen über CD3 **und** CD28

Acknowledgements

KKE Translationale Immunologie

Jonas Heitmann

Latifa Zekri

Martin Pflügler

Abteilung Immunologie Tübingen

Juliane Walz

Gundram Jung

Med. Klinik VIII, UKT

Lars Zender und Team

Pathology Tübingen

Bence Sipos

Christian Schürch

NCT Heidelberg

Richard Schlenk



GO-Bio: Gründungsoffensive Biotechnologie

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Helmholtz-Validierungsfonds



HELMHOLTZ
GEMEINSCHAFT



Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Wilhelm Sander-Stiftung

DFG

dkfz.