- **Tumortherapie der Zukunft**
  - *Impfen gegen Krebs?*

Jochen Maas



Der Siegeszug der Krebs-Immuntherapie (1)....

...erfordert ein grundlegendes Verständnis unseres Immunsystems

Signifikante Fortschritte im Verstehen des Immunsystems

- Besseres Verständnis der Immunologie und ihrer Beziehung zur Krankheitsentstehung
- Neue Molekülformate (Antikörper, Nukleinsäuren, Nanobodies)
- Erste Ansätze der **Immunmodulation**



Einschränken einer Immunantwort

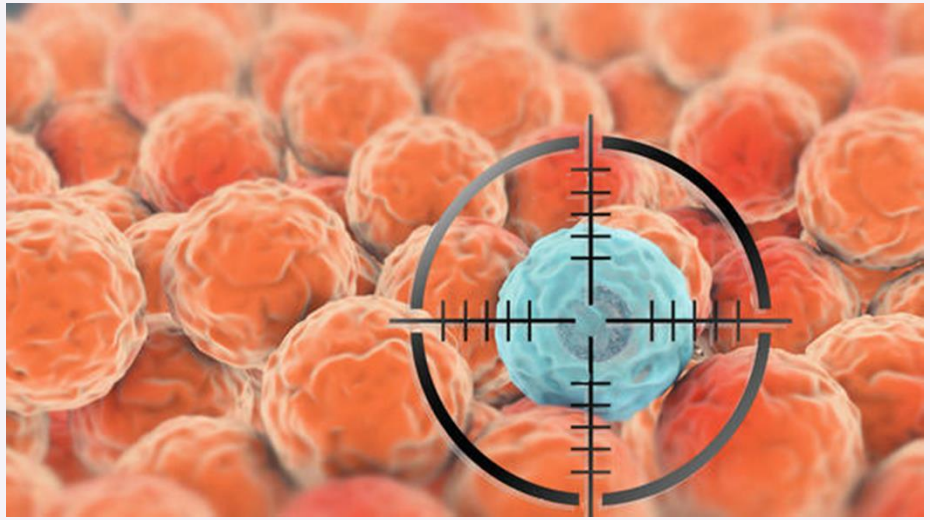
- Autoimmunerkrankungen
- Allergien
- Transplantationen

Verstärken einer Immunantwort

- Krebs
- Virusinfektionen

Der Siegeszug der Krebs-Immuntherapie (2)....

Früher hat man sich in der Wissenschaft rein auf den Tumor fokussiert.....



Heute hat die Krebstherapie durch die Einbeziehung des Immunsystems einen tiefgreifenden Wandel vollzogen

- Immun-Checkpoint-Therapie
- Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs)
- CAR-T-Zelltherapie

Der Siegeszug der Krebs-Immuntherapie (3)....

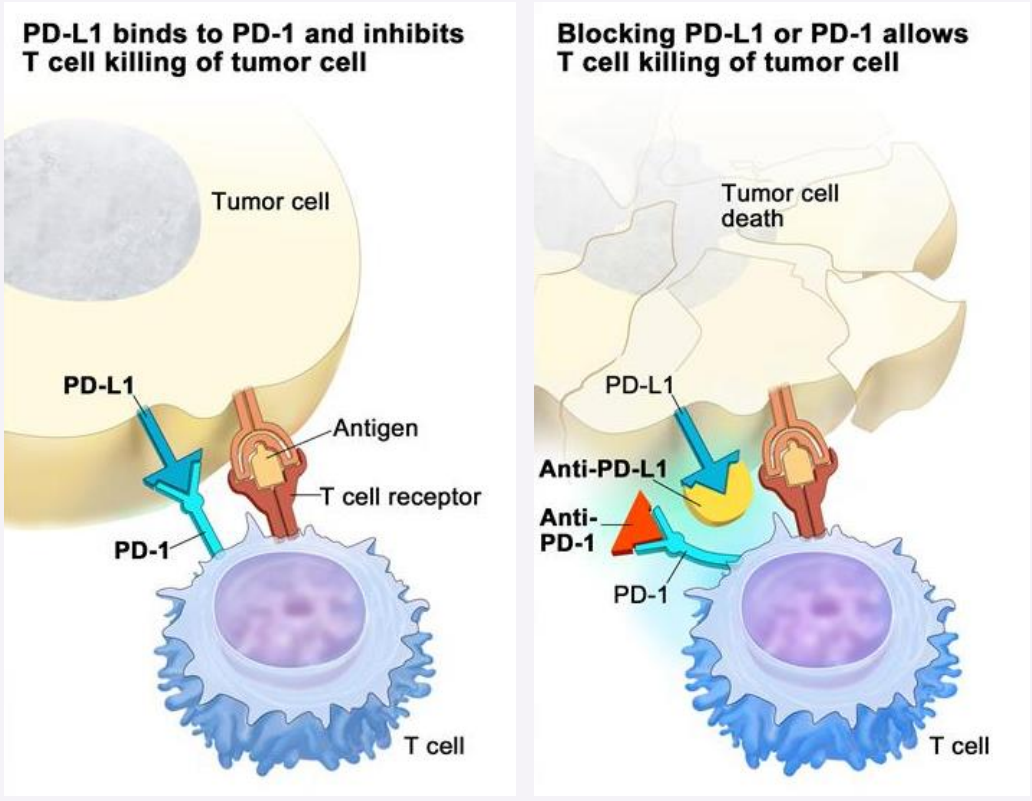
Das Beispiel Immun-Checkpoint-Therapie

- **T-Zellen: Wichtigste Rolle in der Immunabwehr**
- Sie erkennen Tumor-Antigene, werden aktiviert und eliminieren Krebszellen

- **Immun-Checkpoints**
- Es gibt verschiedene stimulierende und inhibierende Interaktionen zwischen T-Zellen und Tumorzellen

- **Oft erkennt das Immunsystem Tumorzellen nicht**
- Durch vom Tumor gebildete „Bremsen"

- **Immun-Checkpoint Therapie**
- Tumorantigene werden erkannt von den T-Zellen und gleichzeitig werden die vom Tumor gebildeten „Bremsen" gelöst
- Agonisten (*zum Erkennen*) und Antagonisten (*zum Bremsen lösen*) wirken zusammen und potenzieren den Effekt



Science, **2015**, *348*, 56-61; *Nature Rev.* **2012**, *12*, 252-264

Der Siegeszug der Krebs-Immuntherapie (3)....

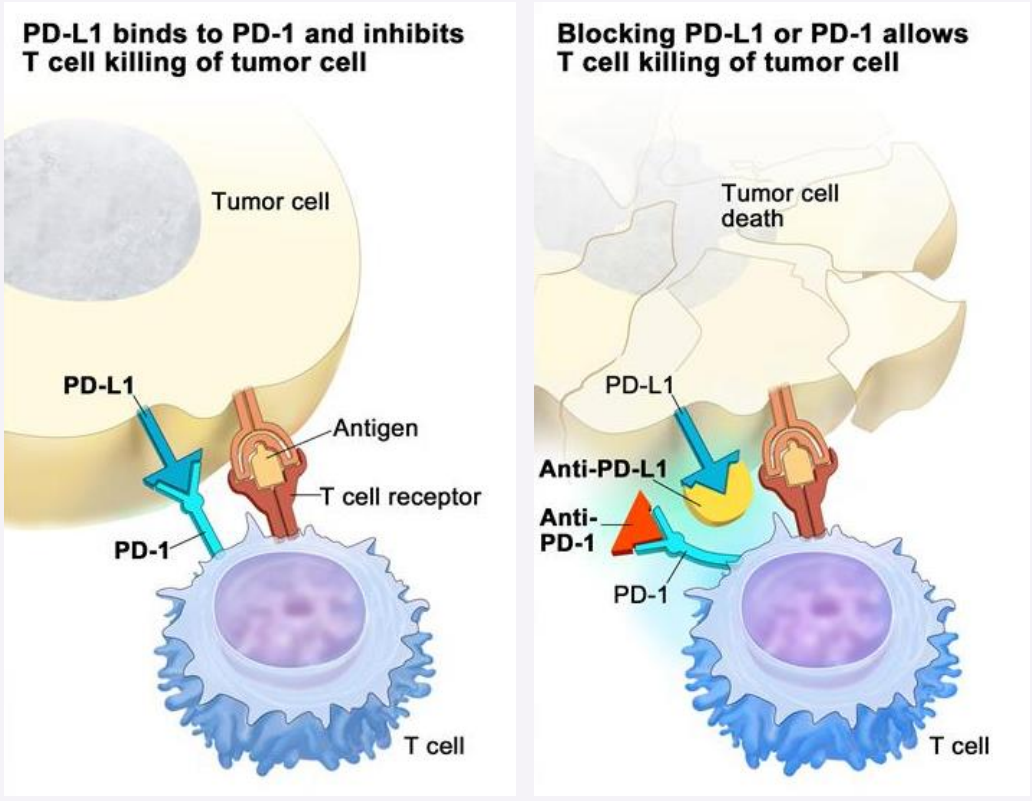
Das Beispiel Immun-Checkpoint-Therapie

- **T-Zellen: Wichtigste Rolle in der Immunabwehr**
- Sie erkennen Tumor-Antigene, werden aktiviert und eliminieren Krebszellen

- **Immun-Checkpoints**
- Es gibt verschiedene stimulierende und inhibierende Interaktionen zwischen T-Zellen und Tumorzellen

- **Oft erkennt das Immunsystem Tumorzellen nicht**
- Durch vom Tumor gebildete „Bremsen"

- **Immun-Checkpoint Therapie**
- Tumorantigene werden erkannt von den T-Zellen und gleichzeitig werden die vom Tumor gebildeten „Bremsen" gelöst
- Agonisten (*zum Erkennen*) und Antagonisten (*zum Bremsen lösen*) wirken zusammen und potenzieren den Effekt



Science, **2015**, *348*, 56-61; *Nature Rev.* **2012**, *12*, 252-264

Der Siegeszug der Krebs-Immuntherapie (3)….

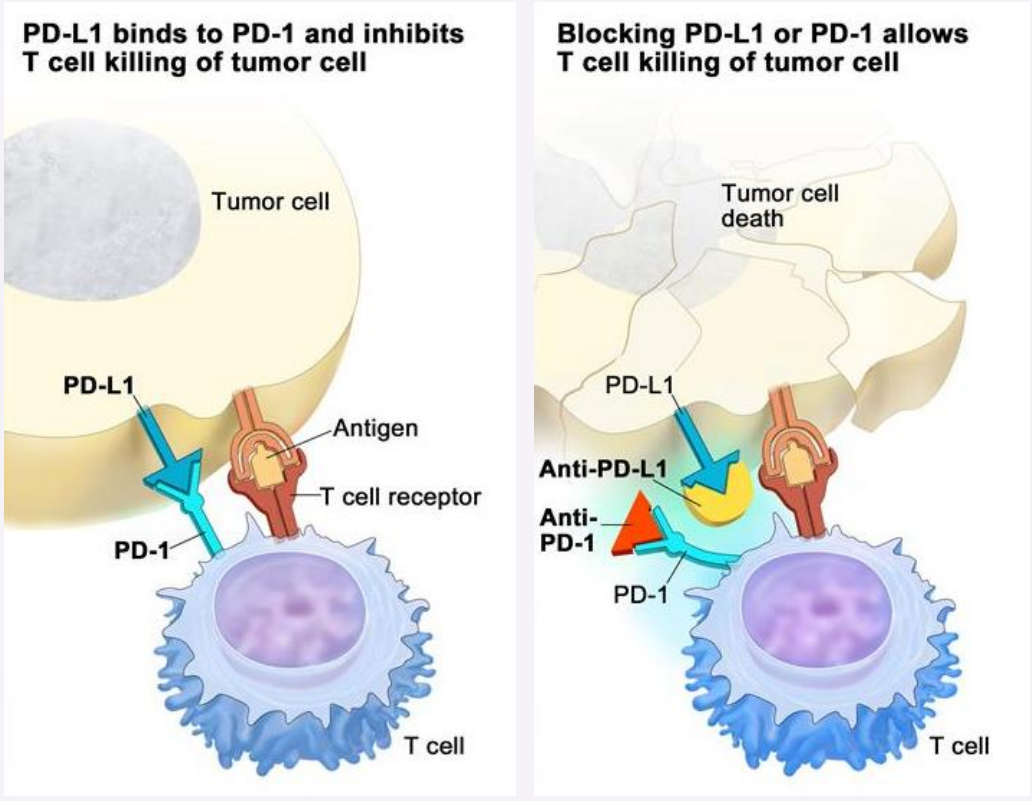
Das Beispiel Immun-Checkpoint-Therapie

- **T-Zellen: Wichtigste Rolle in der Immunabwehr**
- Sie erkennen Tumor-Antigene, werden aktiviert und eliminieren Krebszellen

- **Immun-Checkpoints**
- Es gibt verschiedene stimulierende und inhibierende Interaktionen zwischen T-Zellen und Tumorzellen

- **Oft erkennt das Immunsystem Tumorzellen nicht**
- Durch vom Tumor gebildete „Bremsen”

- **Immun-Checkpoint Therapie**
- Tumorantigene werden erkannt von den T-Zellen und gleichzeitig werden die vom Tumor gebildeten „Bremsen” gelöst
- Agonisten (*zum Erkennen*) und Antagonisten (*zum Bremsen lösen*) wirken zusammen und potenzieren den Effekt



Science, **2015**, *348*, 56-61; *Nature Rev.* **2012**, *12*, 252-264

Die nächste Eskalationsstufe… Impfstoffe

Prophylaktische Impfstoffe

- Masern, Mumps, Röteln, Grippe, Corona….

  …. *alle Infektionserkrankungen*

- Gebärmutterhalskrebs

  Humanes Papillomvirus….

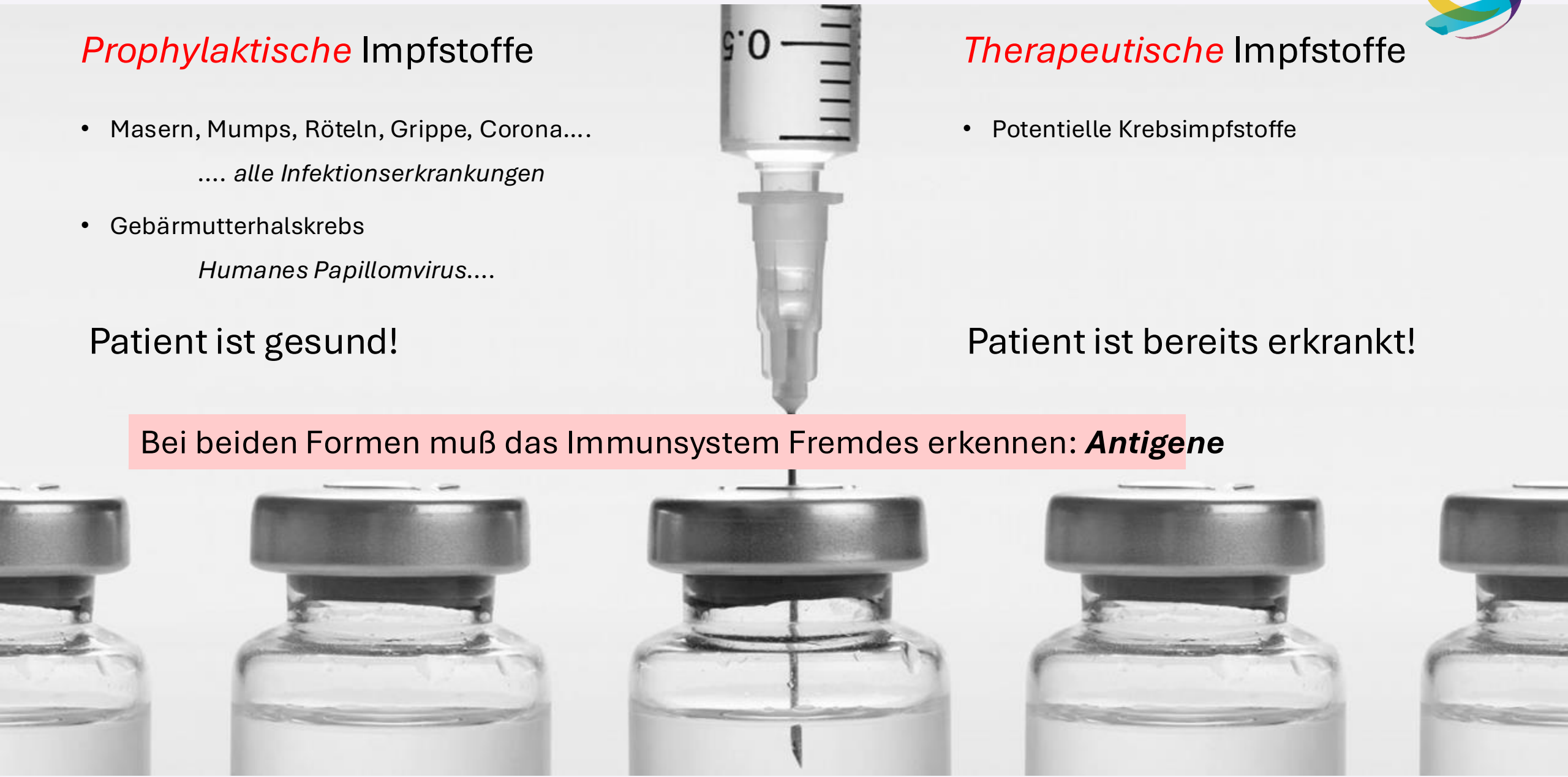
Patient ist gesund!

Therapeutische Impfstoffe

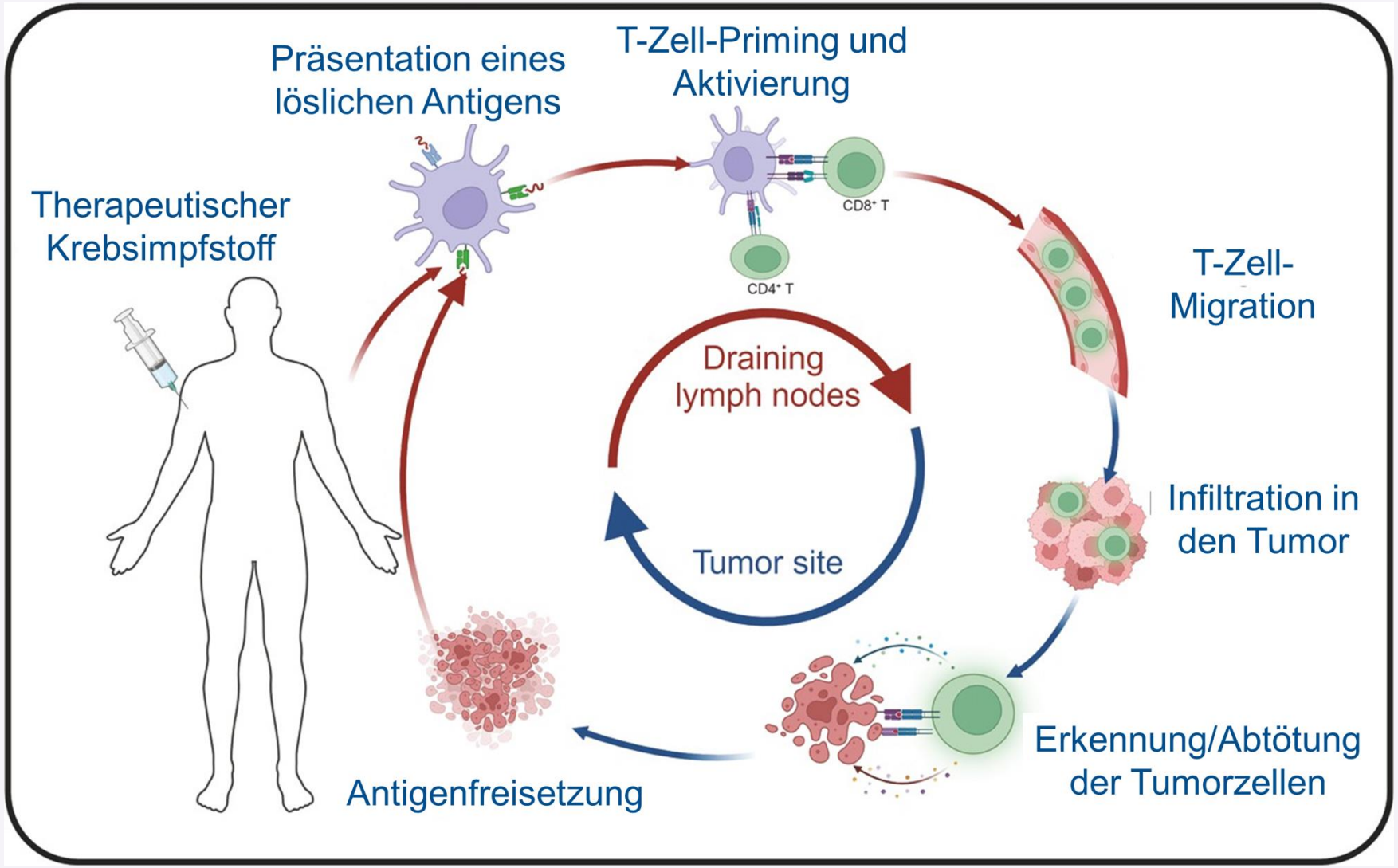
- Potentielle Krebsimpfstoffe

Patient ist bereits erkrankt!

Bei beiden Formen muß das Immunsystem Fremdes erkennen: ***Antigene***



Das Grundprinzip



Wenn das so einfach ist, warum gibt es das nicht schon lange?

...weil man in der Vergangenheit Schritt für Schritt vieles dazu_ lernen mußte.....

Die entscheidenden Beobachtungen

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts (1893) machte William Coley, ein Chirurg in New York, eine überraschende Beobachtung:

Einer seiner Patienten, der mit einem Nackentumor fast gestorben war, erholte sich nach einer schweren bakteriellen Hautinfektion.

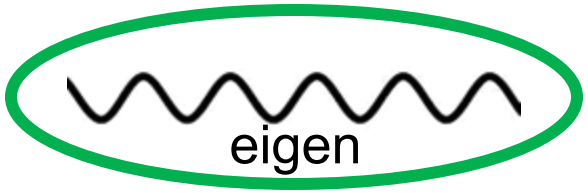


1968

Die Anfänge der Immuntherapie gehen zurück auf Lloyd Old, der entdeckte, dass Bacillus Calmette-Guerin das Überleben von krebskranken Mäusen verlängert.

Was ist die Schwierigkeit?

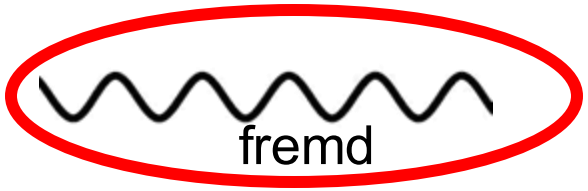




nicht immunogen

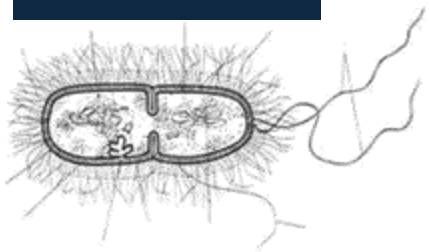
Impfen

Antigene



immunogen

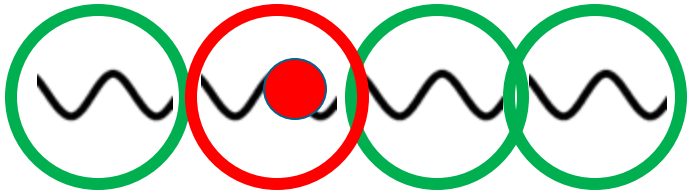
Bakterium

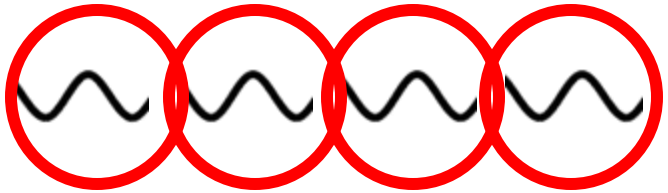


Es sei denn



Allerdings





Tumorassoziiertes Antigen (TAA)

Allgemeine und personalisierte Tumorantigene

Man unterscheidet »shared« vs. »personalized« Tumorantigene

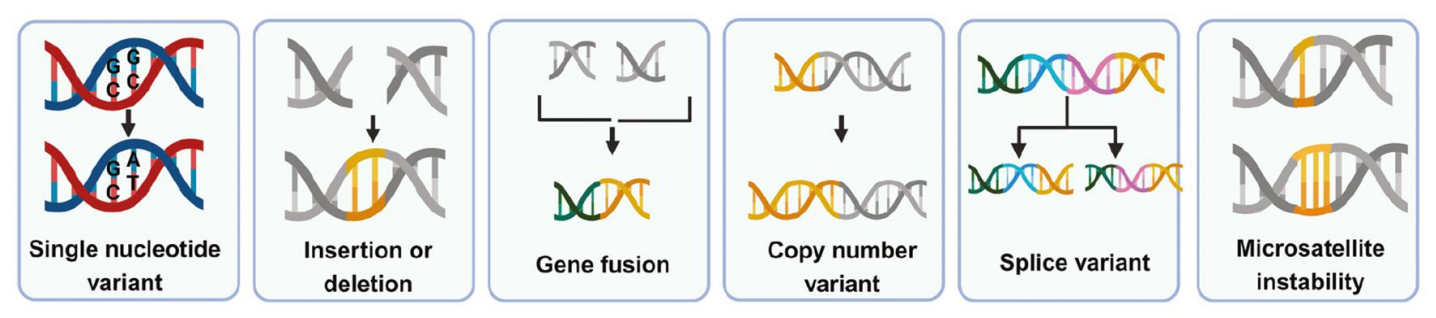
Gen	Mutiertes Protein
KRAS	G12, G13
NRAS	Q61
BRAF	V600
TP53	R175, R282
EGFR	L858
ERBB2	S310
PTEN	R130

Merkmal	Nicht-mutierte Tumorantigene
Herkunft	Körpereigene (nicht-mutierte) Proteine
Vorkommen	In vielen soliden und hämatologischen Zellen
Bedeutung	Ziel für Immuntherapien, Biomarker
Risiko	Potentielle Nebenwirkungen durch Kreuzreaktivität

Antigene kommen auf Tumorzellen und normalen Körperzellen vor, allerdings sehr unterschiedlich exprimiert.

- *Gemeinsames* Merkmal vieler Tumorpatienten

„off-the-shelf“ Tumorimpfstoffe



Antigene sind spezifisch für den Tumor und entstehen durch Mutationen, die zu neuen Antigenen Führen: **Neoantigene**

- *Rein individuelles* Merkmal eines Tumors

Personalisierte Tumorimpfstoffe

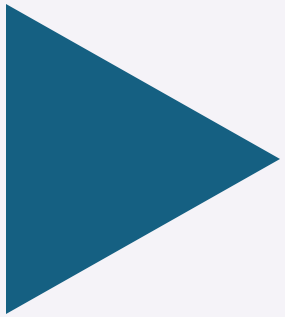
Neoantigenidentifizierung und -charakterisierung

Um Neoantigene zur Stimulation des Immunsystems („Impfung“)nutzen zu können…

- … müssen sie zunächst identifiziert
- … und dann „getestet“ werden (ob die Antigenität hoch genug ist, um eine Antwort des Immunsystems zu provozieren)

Also…

- HLA-Typisierung
- Peptid-MHC-Bindungsvorhersage
- Peptid-Prozessierung
- T-ZellErkennung



Werden die Antigene dem Immunsystem „mundgerecht“ präsentiert?

Diese Prozesse sind erst in den letzten Jahren (teilweise) aufgeklärt worden und (noch) nicht im letzten Detail verstanden…

Wo stehen wir heute – die Umsetzung

1, Probennahme



Tumor

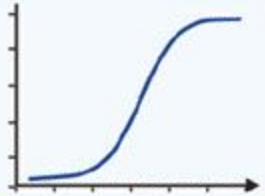


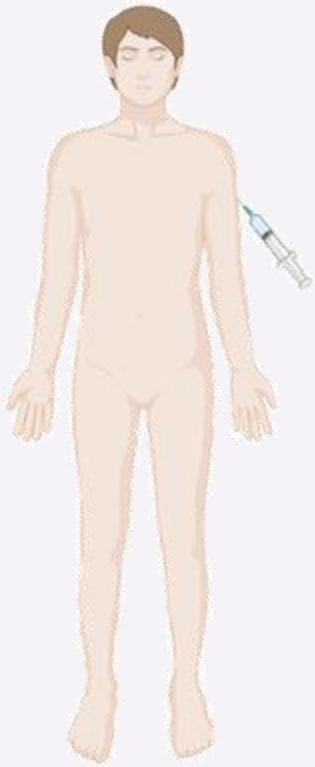
Peripheral blood

2. WES, RNA-seq und Massenspektroskopie



3. In-silico-Neoepitop-Nachweis





4. Synthese von Neoantigen-Kandidaten



RNA



DNA



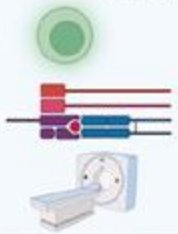
peptide

5, Impfung

- Proper candidate
- Dose and vaccination schedule
- Route of administration
- Combined therapy

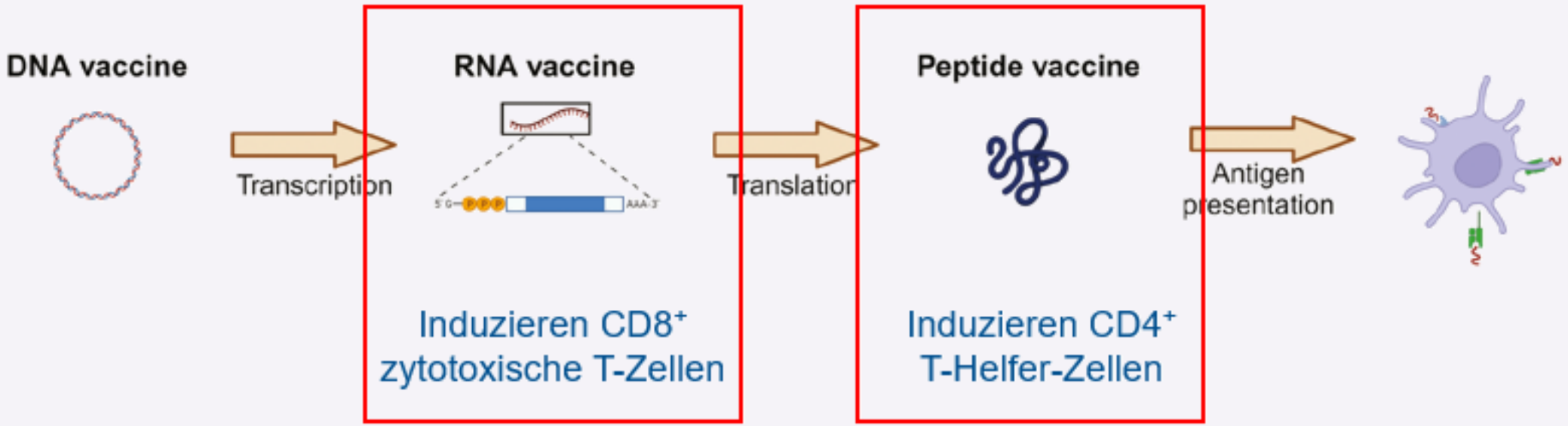
!!!!!!

6. Klinisches Monitoring



- ELISpot/Tetramer/ICS
- TCR sequence
- Tumor marker/ctDNA
- Clinical outcomes

Impfstoffe in klinischer Entwicklung



Fan, T., Zhang, M., Yang, J. et al.

Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges and prospects. Sig Transduct Target Ther 8, 450 (2023)

Ein Beispiel eines mRNA-Impfstoffes

BNT122
(Autogene Cevumeran)

Phase 1 – Studie
(2019-2021)

nature

Explore content | About the journal | Publish with us

nature > articles > article

Article | Open access | Published: 10 May 2023

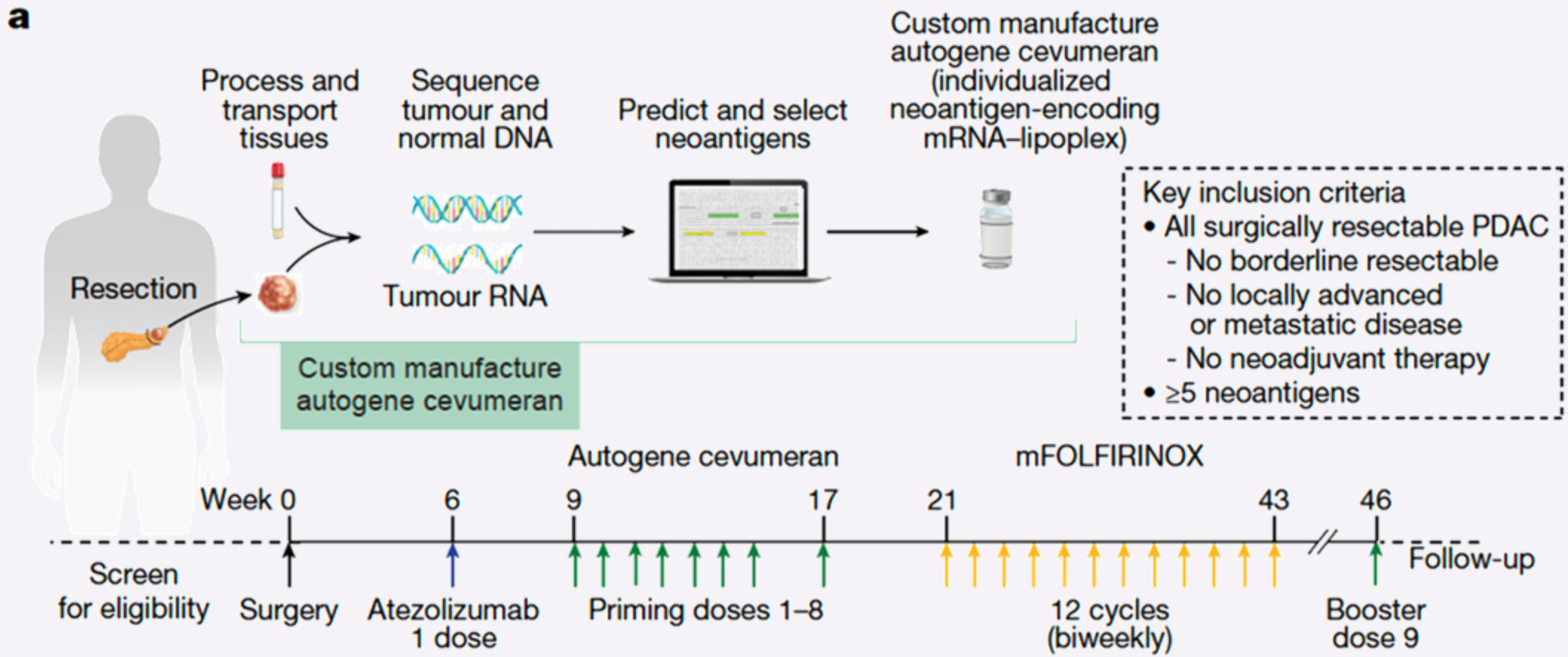
Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer

Luis A. Rojas, Zachary Sethna, Kevin C. Soares, Cristina Olcese, Nan Pang, Erin Patterson, Jayon Lihm, Nicholas Ceglia, Pablo Guasp, Alexander Chu, Rebecca Yu, Adrienne Kaya Chandra, Theresa Waters, Jennifer Ruan, Masataka Amisaki, Abderezak Zebboudj, Zagaa Odgerel, George Payne, Evelyna Derhovanessian, Felicitas Müller, Ina Rhee, Mahesh Yadav, Anton Dobrin, Michel Sadelain, ... Vinod P. Balachandran + Show authors

Nature **618**, 144–150 (2023) | Cite this article

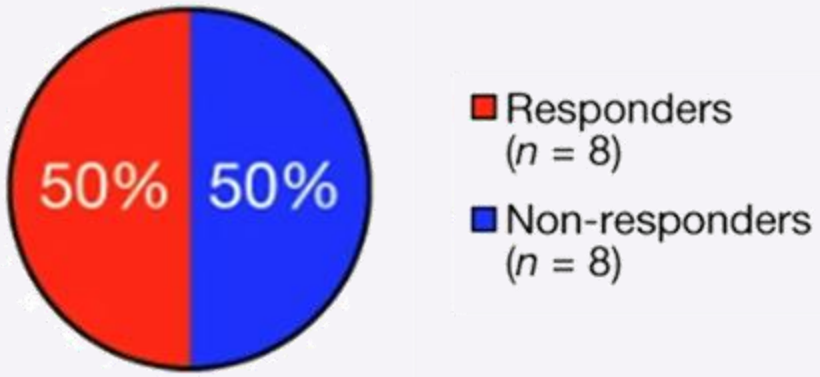
310k Accesses | **3777** Altmetric | Metrics

Studiendesign



Ergebnis

- 230 Neoantigene wurden appliziert, durch BNT122 induzierte T-Zell-Reaktionen wurden bestimmt
- 25 Neoantigene (11%) erzeugten meßbare T-Zell-Reaktionen
- Acht von 16 Patienten, die den Impfstoff erhielten, zeigten diese T-Zell Reaktionen
- Diese Patienten gelten als Responder



?

Warum erzeugten nicht alle Neoantigene meßbare Reaktionen

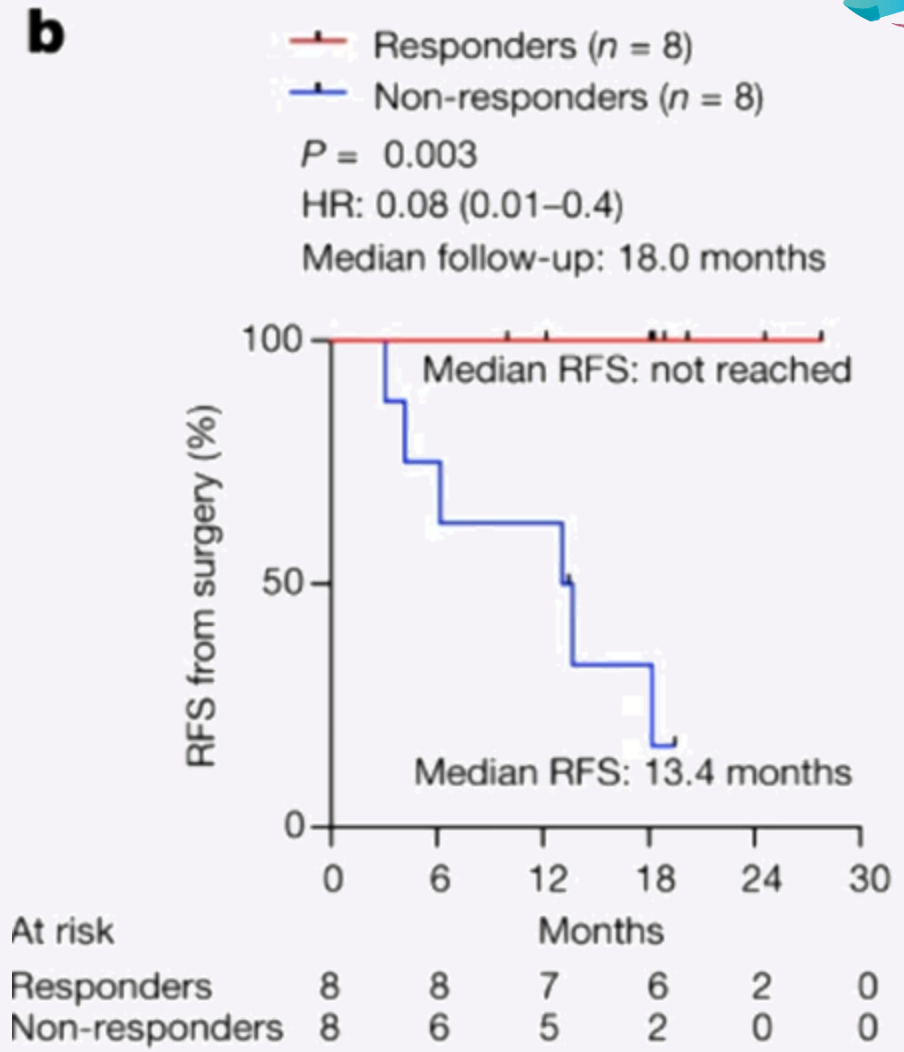
Warum nur bei der Hälfte der Patienten?

...offene Fragen, aber....

- Bei den 8 Responder-Patienten lag das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 100 %.
- Bei den 8 Non-Respondern lag das mediane rezidivfreie Überleben bei 13,4 Monaten (P = 0,003).

..wenn das nicht Anlaß zu Optimismus gibt

... und ein Großteil dieser Forschung erfolgte in Deutschland



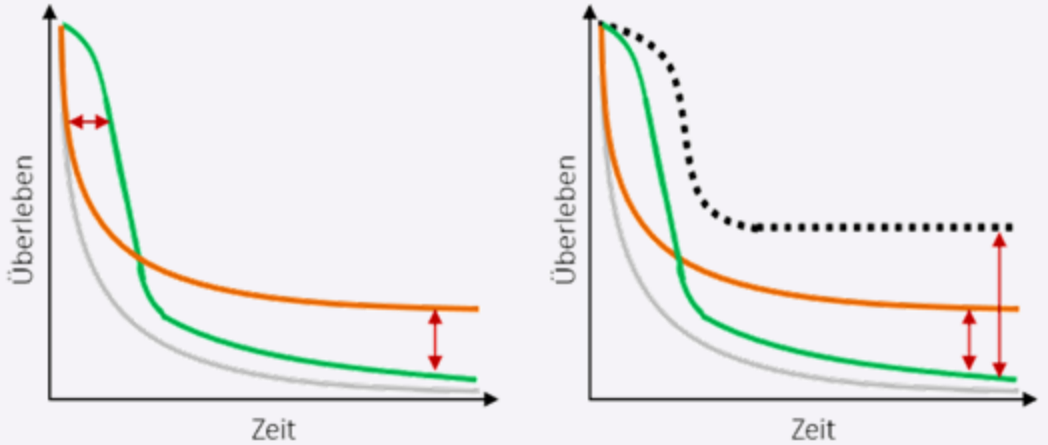
Synopsis

Die Tumorbehandlung der Zukunft:

- Operation sofern möglich
- Verkleinerung des Tumors durch neuartige ADC‘s oder AIC‘s
- „Beherrschung“ des Tumors durch Checkpoint-Inhibition und Tumor-Impfstoffe

Viele Tumoren könnten zu chronischen Erkrankungen werden

Zukunftspotential



Herzlichen Dank!



sanofi