

Pressemitteilung

Auf dem Weg zu einer individualisierten Immuntherapie bei Krebs

Neue immunologische Erkenntnisse und technologische Fortschritte ebnen den Weg für maßgeschneiderte Krebsimpfstoffe / klinische Studie läuft bereits

(Mainz, 22. April 2015) Mainzer Wissenschaftler haben auf dem Weg hin zu einer individualisierten Immuntherapie bei Krebs bedeutende Fortschritte erzielt: Sie identifizierten relevante genetische Veränderungen in verschiedenen Krebsarten – so genannte Mutationen – und bestimmten deren „Bauplan“. Dies versetzt sie in die Lage, mit vertretbarem Aufwand maßgeschneiderte Krebs-Impfstoffe zu produzieren. Diese ließen sich im Tiermodell bereits erfolgreich anwenden. Es kam zu einer effektiven Rückbildung und Heilung des Tumors. Unter Leitung des Krebsforschers Prof. Dr. Ugur Sahin sind an dem erfolgreichen Projekt Wissenschaftler des biopharmazeutischen Forschungsinstituts TRON (Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gGmbH), der Universitätsmedizin Mainz, der Biotechfirma BioNTech und des La Jolla Instituts für Allergie und Immunologie (USA) beteiligt. Die Ergebnisse sind in der aktuellen Ausgabe der hochrangigen Zeitschrift „Nature“ veröffentlicht.

Anders als die klassischen Behandlungsmethoden bei Krebs – Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung – nutzt die Krebsimmuntherapie das Immunsystem zur Bekämpfung von Krebserkrankungen. „Wir wissen heute, dass sich unser Immunsystem zwar sehr wohl mit einem Tumor auseinandersetzt“, erläutert Professor Ugur Sahin. „Dies reicht in der Regel aber nicht aus, um den Tumor zu kontrollieren. Eine nahe liegende Strategie ist daher, das Immunsystem derart zu aktivieren, dass es in der Lage ist, das Tumorstadium zu begrenzen und bösartige Zellen zu zerstören.“ Seit vielen Jahren ist bekannt, dass jeder Tumor genetisch gesehen anders ist – er weist zahlreiche Mutationen, also genetische Veränderungen, auf. Der neue Ansatz der individualisierten Immuntherapie bei Krebs zielt darauf ab, diese Mutationen in einem Tumor zu identifizieren, ihren „Bauplan“ durch Sequenzierung zu entschlüsseln und mit diesem Bauplan als „Schablone“ einen synthetischen Impfstoff herzustellen, der für den speziellen Tumor und damit den Patienten maßgeschneidert ist.

Dieser wiederum soll das körpereigene Immunsystem anleiten und trainieren, den Tumor gezielt zu bekämpfen. „Die Umsetzung dieses vielversprechenden Ansatzes wurde bisher dadurch erschwert, dass die Mutationen eines Tumors von Patient zu Patient extrem unterschiedlich sind, und es daher sehr aufwändig ist, maßgeschneiderte Impfstoffe ‚on demand‘ herzustellen“, beschreibt Ugur Sahin. „Wir haben in unserer aktuellen Arbeit einen Weg gefunden, dieses Problem zu lösen und zeigen wie eine praktikable Umsetzung mit vertretbarem Aufwand aussehen kann. Wir beschreiben sowohl grundlagenimmunologische Erkenntnisse als auch technologische Fortschritte, die uns erlauben Krebspatienten einer individualisierten Immuntherapie zuzuführen.“

Konkret haben sich die Wissenschaftler in präklinischen Versuchen zunächst die Mutationen bei drei unterschiedlichen Tumorarten (Hautkrebs (Melanom), Dickdarm- und Brustkrebs) angeschaut – und mittels Sequenzierung ihren genetischen Bauplan identifiziert. Ziel war herauszufinden, welche Mutationen für eine Immuntherapie relevant sind, also prinzipiell durch das Immunsystem erkannt werden können. Dabei konnten die Mainzer Forscher erstmals zeigen, dass bis zu 20

 **TRON** - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gGmbH

Bankverbindung: Deutsche Bank Mainz – IBAN: DE30 5507 0040 0054 9535 00 – Swift: DEUTDE5MXXX

Amtsgericht Mainz HRB 43191 – **Ust.-Id.Nr.:** DE 269156552 – **Vorsitzende des Aufsichtsrates:** Ministerialdirigentin Inga Schäfer

Geschäftsführer: Univ.-Prof. Dr. Ugur Sahin, Dipl.-Kfm. Michael Föhlings

Prozent aller Mutationen eine Immunantwort auslösen können. „Hierfür haben wir uns unvoreingenommen das gesamte Repertoire der Immunabwehr angeschaut. Das war wichtig für den Erfolg“, so Prof. Sahin. „Denn erstaunlicherweise wird der Großteil der Tumor-Mutationen nicht durch die ‚üblichen Verdächtigen‘, die klassischen Killerzellen erkannt, sondern durch die sogenannten Helferzellen. Ein solch hoher Anteil an relevanten Mutationen wiederum ist für die breite Anwendbarkeit des Ansatzes wichtig, denn viele Tumorarten weisen so genügend ‚Angriffspunkte‘ auf und erscheinen prinzipiell behandelbar.“

In einem zweiten Schritt haben sich die Wissenschaftler gefragt, wie sie diese neue Erkenntnis praktisch umsetzen und die relevanten Mutationen möglichst einfach und sicher identifizieren können. Hierzu haben sie einen bioinformatischen Algorithmus entwickelt, der dies ermöglicht. „Wenn erst einmal die relevanten Mutationen bekannt sind, können wir auf dieser Basis mit vertretbarem Aufwand ein Arzneimittel maßschneidern“, so Sahin. Dabei nutzen die Wissenschaftler sogenannte Ribonukleinsäuren (mRNA) als Impfstoffsubstanz: Anhand des bekannten genetischen Bauplans der Mutationen lassen sich diese quasi als „Schablone“ zur Herstellung eines mRNA-Impfstoffs verwenden. Verwenden die Forscher nicht nur die genetische Information einer einzelnen Mutation zur Synthese, sondern von zehn verschiedenen Mutationen, können sie den Tumor sozusagen an mehreren Stellen gleichzeitig angreifen, so dass dieser schlechter ausweichen kann. Tatsächlich zeigte eine Anwendung im Tiermodell eine effektive Rückbildung und Heilung des Tumors. Dabei bewirken die RNA-Impfstoffe keine dauerhafte genetische Veränderung im Erbgut der Tumor-Zellen, sondern werden, vereinfacht ausgedrückt, nach „Einmalgebrauch“ im Sinne der Aktivierung und Anleitung des körpereigenen Immunsystems wieder aufgelöst. „All dies zeigt, dass die ‚on demand‘ Produktion eines maßgeschneiderten Impfstoffes zur Behandlung von Krebs in der Tat möglich und praktikabel ist“, so Professor Sahin.

Aber es geht noch weiter: Auch in menschlichen Tumoren konnten die Forscher übereinstimmende Arten und Häufigkeiten von relevanten Mutationen feststellen. Darüber hinaus werden die Erkenntnisse bereits im Rahmen einer internationalen klinischen Studie zum malignen Melanom mit Beteiligung des Hautkrebszentrums der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von Frau Dr. Carmen Loquai geprüft. Weitere klinische Studien sind bereits in Planung.

Originalpublikation

Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer
Sebastian Kreiter, Mathias Vormehr, Niels van de Roemer, Mustafa Diken, Martin Löwer, Jan Diekmann, Sebastian Boegel, Barbara Schrörs, Fulvia Vascotto, John C. Castle, Arbel D. Tadmor, Stephen P. Schoenberger, Christoph Huber, Özlem Türeci & Ugur Sahin
DOI: [10.1038/nature14426](https://doi.org/10.1038/nature14426), Homepage: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14426>

Pressekontakt

Kommunikation und Presse TRON gGmbH,
Telefon 06131 2161-0, Fax 06131 2161-105, E-Mail: communications@tron-mainz.de

Über TRON

TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gGmbH ist ein vom Land Rheinland-Pfalz gefördertes biopharmazeutisches Forschungsinstitut, das innovative Diagnostika und Arzneimittel für die Therapie von Krebs und anderen Erkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf entwickelt. Der Schwerpunkt von TRON liegt in der Entwicklung neuer Plattformen für personalisierte Therapiekonzepte und Biomarker, und somit in der Überführung grundlagenorientierter Forschung in die Entwicklung neuer Arzneimittel. In Zusammenarbeit mit akademischen Institutionen, Biotechnologiefirmen und der pharmazeutischen Industrie kommen in der Forschung am TRON modernste Technologien zum Einsatz. Zudem stellt TRON seine einzigartige Expertise und Infrastruktur der Entwicklung und Testung von innovativen Arzneimitteln zur besseren Patientenversorgung im Rahmen klinischer Studien zur Verfügung. Weitere Informationen unter www.tron-mainz.de

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. Rund 3.300 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz ausgebildet. Mit rund 7.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universitätsmedizin zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de

Pressekontakt

Dr. Renée Dillinger-Reiter, Stabsstelle Kommunikation und Presse Universitätsmedizin Mainz,
Telefon 06131 17-7424, Fax 06131 17-3496, E-Mail: pr@unimedizin-mainz.de

Über BioNTech

Die BioNTech AG (Biopharmaceutical New Technologies) ist eine Ausgründung aus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und gehört mit insgesamt 350 Mitarbeitern, davon über 200 am Forschungsstandort in Mainz zu den größten, privat finanzierten Biotechnologieunternehmen Europas. Das Unternehmen ist spezialisiert auf die Erforschung, Entwicklung und Herstellung potenter und gutverträglicher Immuntherapien zur personalisierten Behandlung von Krebs und anderen schweren Krankheiten. Mehr Informationen zu BioNTech unter www.biontech.de.

Über La Jolla

Das La Jolla Institut für Allergie und Immunologie widmet sich der Erforschung des menschlichen Immunsystems, um dessen Fähigkeiten vollumfänglich zu verstehen und im Kampf gegen eine Vielzahl von Krankheiten zu nutzen. Seit seiner Gründung im Jahr 1988, als unabhängige und gemeinnützige Forschungseinrichtung, hat das Institut große Fortschritte gemacht, um sein erklärtes Ziel zu erreichen: *life without disease®* - ein Leben ohne Krankheit. Mehr zu La Jolla unter www.liai.org.