



Blick in die Wissenschaft 37

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

Immuntherapie gegen Leukämie und Lymphome

Regensburger Mediziner zum neuen
Sonderforschungsbereich **TR 221:**
Leben für Leukämie- und Lymphompatienten

Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch

Immunregulation nach Transplantation

Darmflora und Stammzelltransplantation

Rupert M. Scheule hinterfragt
klinische Fallberatungen

Veronica Egger kann **Riechen Sehen**

Ferdinand Evers und Klaus Richter zu
Hofstadters Schmetterling

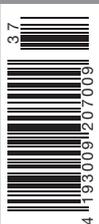
Special: Der weltberühmte Physiker
im persönlichen Interview

Mit Spotlights von

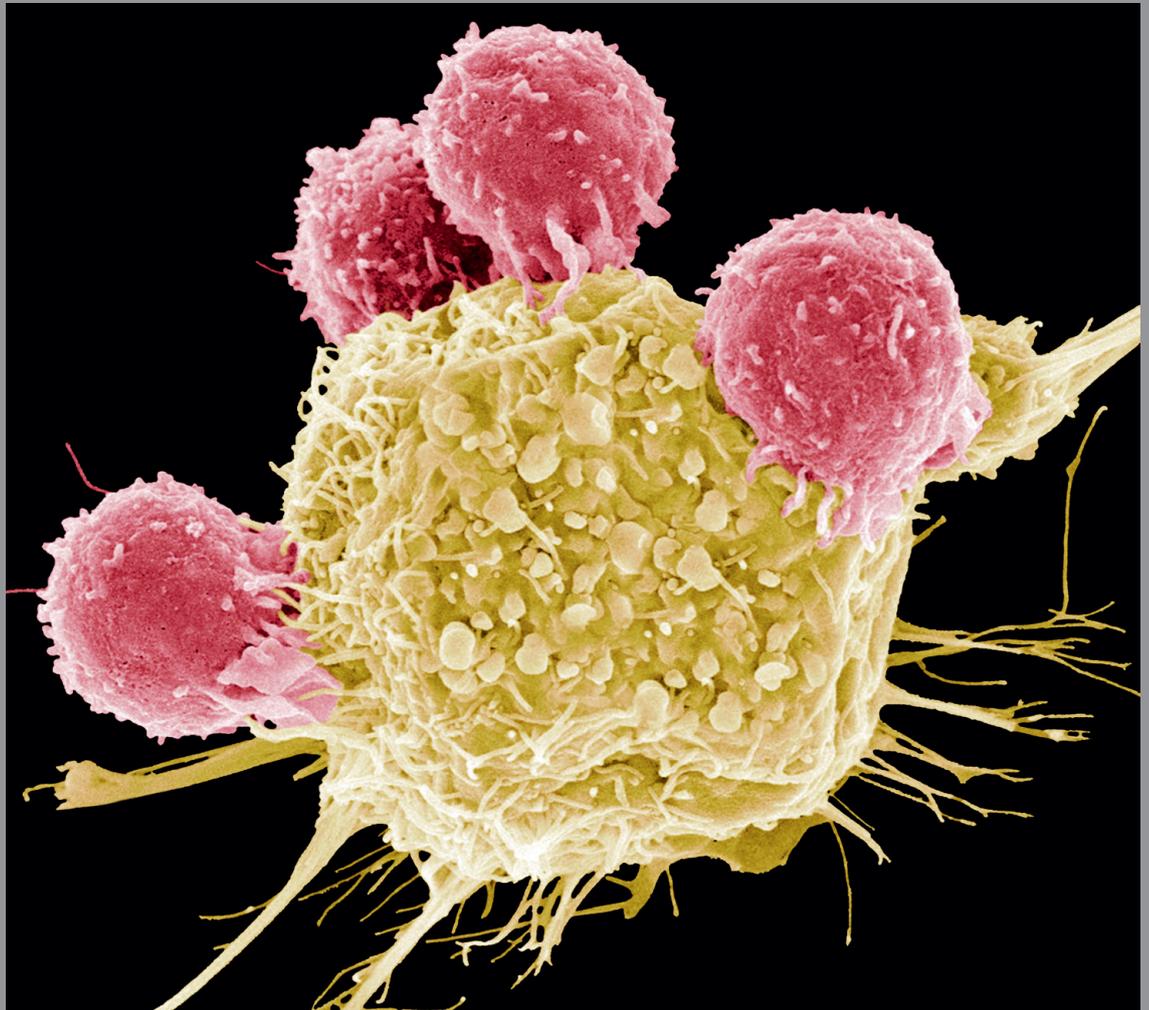
Jürgen Heinze zu **Ameisen aus der
Karibik** und

Christoph Wagner zu **Sigmar Polke**

Heft 37 | 27. Jahrgang 2018 | € 7,00 | ISSN 0942-928-X



© Steve Gschmeissner/Science Photo Library



**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 37

27. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. nat. Felix Finster

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. theol. Andreas Merkt

Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Guido Schryen

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

Editorial Office

Dr. phil. Tanja Wagensohn

Universität Regensburg,
93040 Regensburg
Telefon (09 41) 9 43-23 00
Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH
Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg
Telefon (09 41) 7 87 85-0
Telefax (09 41) 7 87 85-16
info@univerlag-regensburg.de
www.univerlag-regensburg.de
Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Bastian Graf

b.graf@univerlag-regensburg.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH
info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis € 7,00**Jahresabonnement**

bei zwei Ausgaben pro Jahr

€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

für Schüler, Studierende und Akademiker
im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt)
zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je
Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für Mitglieder des **Vereins der Ehemaligen
Studierenden der Universität Regensburg
e.V.** und des **Vereins der Freunde der Uni-
versität Regensburg e.V.** ist der Bezug des
Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag
enthalten.

Emily Whitehead ist berühmt. Wer aktuelle Fotos recherchiert, findet ein junges Mädchen, gerade mal 12 Jahre alt, frischer Teint, leuchtende Augen, offen, lebenslustig. Niemand käme auf die Idee, dass Emily vor sechs Jahren akut um ihr Leben kämpfen musste. Eine neue Krebsimmuntherapie hat ihr junges Leben gerettet.

Das Wissenschaftsmagazin Science titelt in der Dezember-Ausgabe 2013: „Krebsimmuntherapie – Durchbruch des Jahres“ und weiter „T cells on attack“. Emily verdankt ihr Leben ihren Immunzellen (T-Zellen), die im Labor gezielt zur Bekämpfung von Leukämiezellen verändert wurden. „T cells on attack“ umschreibt gleich mehrere Phänomene: (i) Fundamental neue Ansatzpunkte in der Krebstherapie; (ii) die Eliminierung von Krebszellen durch neu programmierte T-Zellen (s. Titelbild); (iii) aber auch Über- und Fehlreaktionen des veränderten Immunsystems, die noch schwer zu prognostizieren und kontrollieren sind.

Die Medizinische Fakultät der Universität Regensburg (UR) hat rechtzeitig die Weichen gestellt, um die Krebsimmuntherapie international wettbewerbsfähig mit zu gestalten. Mehrere klinische, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Forschergruppen haben dieses Thema stabil in Regensburg verankert. Das neue Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie wird mit drei in der Universität integrierten Lehrstühlen eine nachhaltig erfolgreiche Grundlagenforschung sicherstellen. Und das auf dem Klinikcampus angesiedelte José-Carreras-Centrum bietet mit der arzneimittelgerechten Anreicherung und Programmierung von Immunzellen beste Voraussetzungen für die Translation neuer Erkenntnisse in die Klinik.

Gemeinsam mit den Einrichtungen des Universitätsklinikums Regensburg und ergänzt durch ausgesuchte Teams der Universitäten Erlangen und Würzburg gelang nun unter Regensburger Federführung die Akquise eines von der DFG geförderten Sonderforschungsbereiches (SFB). Im Fokus dieses von Wolfgang Herr, Klinik für Innere Medizin III, koordinierten SFB stehen bislang ungelöste Herausforderungen bei der Immunzelltherapie von Leukämie- und Lymphompatienten. Der neue SFB sowie einige an der hiesigen Universität bearbeitete Fragestellungen werden in dieser Ausgabe vorgestellt.



© UR/Roswitha Kerzörfer

Ein weiterer Themenfokus dieser Ausgabe: Ein Portrait des Physikers und Pulitzer-Preisträgers Douglas Hofstadter, dem 1974 als Doktorand während eines Gastaufenthaltes an der UR erstmals die Berechnung des Energiespektrums von Kristallelektronen in einem Magnetfeld gelang, heute berühmt als „Hofstadter Butterfly“. Anschaulich stellen Ferdinand Evers und Klaus Richter, Institut für Theoretische Physik, in ihrem Artikel die Bedeutung von „Hofstadters Schmetterling“ in den Kontext der 70er Jahre und zeigen den paradigmatischen Charakter der Doktorarbeit auf. 40 Jahre später, „zurück in Regensburg“, spricht Douglas Hofstadter in einem Interview mit Klaus Richter über seine Erinnerungen, Chopin, künstliche Intelligenz und seine ganz persönliche Metamorphose vom Physiker zum Kognitionswissenschaftler.

Ausgewählte Highlights aus der Moralthologie zur Prinzipienethik in der Medizin und aus den Neurowissenschaften zur Visualisierung des Riechens runden das Spektrum dieser Frühjahrsausgabe ab. Neu eingeführt haben wir mit dieser Edition die Kategorie „Spotlights“ – aktuelle wissenschaftliche Themen in Wort und Bild prägnant für Sie aufbereitet.

Ralf Wagner
(Redaktionsleitung)

Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch

Stärkung von T-Lymphozyten gegen Leukämien und Lymphome

Sebastian Klobuch, Philipp Beckhove, Simone Thomas

Ein Grundpfeiler der Therapie für Patienten mit Leukämien oder Lymphomerkrankungen stellt die Chemotherapie dar. Seit wenigen Jahren rückt jedoch ein weiterer Schwerpunkt in den Vordergrund: die Krebsimmuntherapie. Hierbei wird versucht, das Immunsystem – welches natürlicherweise der Bekämpfung von Infektionen dient – gezielt gegen Krebszellen zu richten. Eine besondere und bereits etablierte Form der Immuntherapie ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Hierbei wird neben der gesamten Blutbildung (Hämatopoese) auch das Immunsystem eines gesunden Spenders auf den Patienten übertragen, wodurch das Spenderimmunsystem zur Bekämpfung einer Leukämie- oder Lymphomerkrankung des Patienten beitragen kann. Neueste Studienergebnisse konnten nun zeigen, dass mit Hilfe einer Gentherapie das Spenderimmunsystem noch gezielter und wirksamer gegen die Krebszellen des Patienten gerichtet werden kann. Diese hoffnungsvollen Ergebnisse beflügeln auch den Forschungsstandort Regensburg, wo sich der neu eingerichtete Sonderforschungsbereich „Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation“ der Verbesserung der Immunreaktion gegen Krebs widmet.

Krebs stellt trotz intensiver Forschungsbemühungen weiterhin die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar. Der allgemein gebräuchliche Begriff „Krebs“ bezeichnet eine bösartige Neubildung von

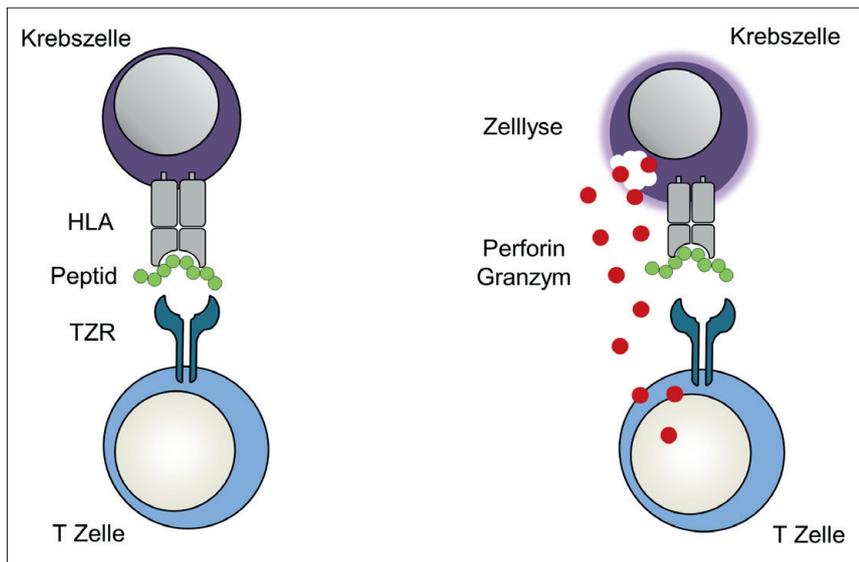
Zellen, welche im Patienten ungehindert wachsen, zur Verdrängung von gesunden Geweben und letztlich auch zum Tod führen können. Bei einer Leukämie entstehen die bösartigen Zellen im Knochenmark, wo die Zellen der Blutbildung (Hämatopoese) sitzen. Bei einer Lymphomerkrankung sind dagegen die Zellen der Lymphorgane (Milz und Lymphknoten) betroffen. Ein wichtiger Baustein der Leukämie- und Lymphomtherapie ist die Chemotherapie, die zu einer unspezifischen Abtötung der Krebszellen führt.

Trotz dieser wirksamen Therapieform ist eine Heilung bei manchen Leukämie- und Lymphom-Patienten nur mit Hilfe einer sogenannten allogenen hämatopoetischen Blutstammzelltransplantation möglich. Hierbei wird mit Hilfe der Transplantation von blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen auch das Immunsystem des Patienten gegen das eines gesunden Spenders (allogen) ausgetauscht, so dass es zur Bekämpfung der Krebserkrankung beitragen kann.

Wie das Immunsystem Krebszellen erkennen kann

Bei der Bekämpfung des Immunsystems gegen Krebszellen spielen verschiedene Zelltypen eine Rolle. Im Zentrum des Interesses stehen dabei bestimmte weiße Blutkörperchen – die T-Lymphozyten –, welche als Hauptvermittler der Anti-Tumor-Antwort des Immunsystems gelten. T-Lymphozyten (auch T-Zellen genannt) werden im Thymus zu „reifen“ T-Zellen ge-

schult, die dann in der Lage sind, zwischen gesunden und fremden bzw. veränderten Zellen im Körper zu unterscheiden. Der sogenannte T-Zell-Rezeptor (TZR) auf der Oberfläche von T-Zellen trägt zu dieser Unterscheidungsmöglichkeit wesentlich bei [1]. Der Kontakt zwischen T-Zelle und erkrankter Zelle wird über hochpolymorphe Proteine, die HLA-Moleküle (Humane Leukozyten-Antigene, HLA) hergestellt. Diese HLA-Moleküle kommen auf fast allen Körperzellen vor und bestimmen den individuellen Gewebetyp eines Menschen. Ob eine Zelle als „fremd“ oder verändert von den T-Zellen erkannt wird, bestimmen kurze Proteinbruchstücke (Peptide), die von den HLA-Molekülen an die T-Zellen präsentiert werden und durch den Abbau von Proteinen im Inneren der Zelle entstehen. Hat nun ein Virus eine gesunde Körperzelle befallen oder kommt es zu einer bösartigen Veränderung (z. B. Mutation) in einer Zelle, wird diese von den T-Zellen über die Bindung ihres TZR an die HLA/Peptid-Komplexe der Körperzelle erkannt. Daraufhin wird die T-Zelle aktiviert, die Abwehrstoffe wie Perforin oder Granzym freisetzt, was zur Zerstörung der Zellmembran bzw. Initiierung des programmierten Zelltods (Apoptose) der betroffenen Zelle führt. Ein möglicher Weg, wie Tumorzellen sich vor dem Angriff der T-Zellen schützen können, ist, ihre HLA-Moleküle von der Oberfläche herunter zu regulieren. Des Weiteren können Tumorzellen Signalproteine auf ihrer Oberfläche tragen, die trotz Bindung des TZR an den richtigen HLA/Peptid-Komplex zum Abschalten der T-Zellen führen und damit der Zerstörung durch die T-Zellen entgehen. Ein Beispiel dieser Signalprote-



1 Erkennung von Krebszellen durch T-Zellen. T-Zellen können mit Hilfe ihres T-Zell-Rezeptors (TZR) fremde Proteinbausteine (Peptide) auf Gewebezellen erkennen. Hierzu müssen die Peptide über HLA-Moleküle an der Zelloberfläche präsentiert werden. Fremde Peptide entstehen beispielsweise durch Mutationen in Krebszellen. Erkennt nun eine T-Zelle über ihren TZR den Peptid-HLA-Komplex („Antigen“) einer kranken Zelle, setzt die T-Zelle Abwehrstoffe (Perforin, Granzym) frei, welche u. a. zur Zerstörung der äußeren Zelloberfläche (Zellmembran) führen. Als Folge stirbt die kranke Gewebezelle ab (Zelllyse). Grafik: Simone Thomas

ine ist PD-1 („programmed cell death protein 1“), worüber Tumorzellen sehr effizient eine T-Zellaktivierung verhindern können.

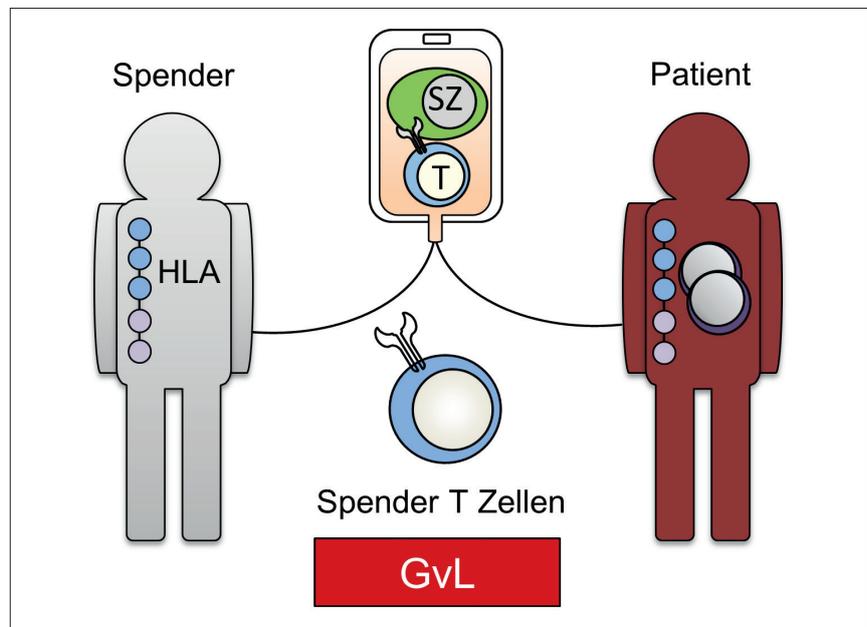
Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Form der T-Lymphozytentherapie

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden die blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen des Patienten gegen die eines gesunden Spenders (allogen) ausgetauscht. Die Stammzellen werden von gesunden Familien- oder Fremdspendern gewonnen, die zum Patienten passende HLA-Merkmale auf der Zelloberfläche aufweisen müssen. Die Stammzellen werden dann entweder direkt aus dem Knochenmark gewonnen oder nach Injektion eines Wachstumsfaktors (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, G-CSF) aus dem Knochenmark in das zirkulierende Blut ausgeschwemmt und durch ein spezielles Blutwäsche-Verfahren (Leukapherese) gesammelt [2].

Bevor der Patient die gesunden Stammzellen erhält, aus denen sich dann sämtliche Bestandteile des Bluts – unter anderem die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen – bilden, muss er durch eine Vorbehandlung „konditioniert“ werden. Diese Konditionierung besteht

normalerweise aus einer hochdosierten Ganzkörperbestrahlung und/oder Chemotherapie, die die patienteneigene erkrankte Blutbildung zerstört. Aus den transplantierten Stammzellen und den im Transplantat enthaltenen weißen Blutkörperchen, insbe-

sondere den Lymphozyten, entsteht dann das „neue“ Immunsystem des Patienten. Im Patienten erkennen und zerstören Lymphozyten (insbesondere T-Zellen) des „neuen“ Spenderimmunsystems verbliebene Leukämiezellen. Dieser Effekt wird als Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (*graft-versus-leukemia effect*, GvL) bezeichnet und trägt entscheidend dazu bei, das Risiko eines Leukämie- oder Lymphomrückfalls zu verringern. Die erwünschte GvL-Reaktivität der T-Zellen wird jedoch leider häufig durch eine unerwünschte Reaktion des Immunsystems begleitet, bei der gesunde Gewebezellen des Patienten (insbesondere Haut, Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts und Leber) von den T-Zellen angegriffen und abgestoßen werden. Diese Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (*graft-versus-host disease*, GvHD) kann zum Tode des Patienten führen und stellt eine der Hauptnebenwirkungen der allogenen Stammzelltransplantation dar. Ein Schwerpunkt weltweiter immuntherapeutischer Forschung liegt daher in der Trennung des gewünschten GvL-Effekts von der unerwünschten GvH-Reaktion und ist auch das Thema des neu gegründeten Sonderforschungsbereichs (SFB) 221 „Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation“.



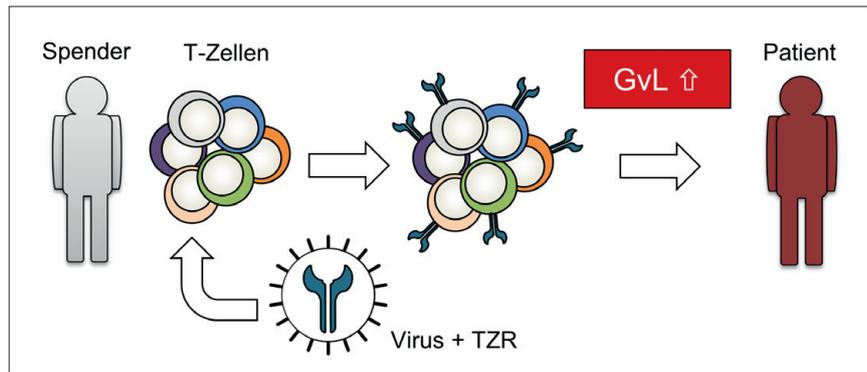
2 Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation: Einem gesunden Spender, der zum Patienten passende Gewebemerkmale (HLA-Moleküle) trägt, werden Stammzellen entnommen. Diese können entweder direkt aus dem Knochenmark gewonnen oder nach Verabreichung eines Wachstumsfaktors (G-CSF) über eine Blutwäsche gesammelt werden. Nach einer Chemotherapie („Konditionierung“) kann dem Patienten dann das Präparat übertragen werden. Hierbei werden nicht nur Stammzellen übertragen, sondern auch T-Zellen, die bei der Bekämpfung der Leukämie (*graft-versus-leukemia*, GvL) eine wichtige Bedeutung haben. Grafik: Simone Thomas

T-Zell-Rezeptoren in der Immuntherapie

Ein Teilprojekt innerhalb des SFB 221 beschäftigt sich mit der genetischen Veränderung von T-Zellen durch T-Zell-Rezeptoren (TZR) (Teilprojekt A02, Simone Thomas / Wolfgang Herr). Bei dieser Methode werden zunächst T-Zellen in der Kulturschale generiert, die in der Lage sind, Leukämiezellen zu erkennen und zu zerstören. Idealerweise erkennen diese T-Zellen keine gesunden Körperzellen. Mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden ist es möglich, die Gene des TZR dieser T-Zellen zu isolieren und anschließend mit Hilfe von speziellen Trägersystemen (Genvektoren) in T-Zellen eines gesunden Spenders zu übertragen. Hierzu werden die TZR-enthaltenden Genvektoren in bestimmte Viren eingeschleust, die wiederum T-Zellen infizieren und so die TZR-Gene stabil in das Genom der T-Zellen integrieren. Mit Hilfe dieser Technik können T-Zellen eines gesunden Spenders oder auch eines Patienten in Leukämie- oder Lymphom-erkennende T-Zellen umprogrammiert und im Anschluss wie bei einer Blutübertragung dem Patienten verabreicht werden [3].

In den letzten Jahren wurden vor allem in den USA erste klinische Studien mit diesem Verfahren bei Leukämie- und Lymphom-Patienten durchgeführt. Obwohl in den bisher durchgeführten Studien zumeist keine schweren Nebenwirkungen auftraten, ist der TZR-Genstransfer mit Gefahren verbunden. Kommt zum Beispiel das zu erkennende Antigen des TZR nicht nur auf den erkrankten Krebszellen, sondern auch auf gesunden Körperzellen vor, können die TZR-umprogrammierten T-Zellen auch gesunde Körperzellen erkennen und abtöten. Daher beschäftigt sich das Projekt A02 innerhalb des SFB 221 mit der Entwicklung eines spezifischen Ein-/Ausschalters, der es erlaubt, die bereits in den Patienten transferten TZR-umprogrammierten T-Zellen in ihrer Funktion ein- und auszuschalten. Somit könnten auch auftretende Nebenwirkungen spezifisch „abgeschaltet“ werden.

Da genetische Veränderungen einer Zelle darüber hinaus mit weiteren Nebenwirkungen assoziiert sein können, unterliegen TZR-Gentherapien sehr strengen Vorgaben durch die zuständigen Behörden. Weiterhin ist der Suche nach einem TZR, welcher spezifisch nur Leukämie- und/oder Lymphomzellen erkennt, sehr aufwendig. Ein Nachteil dieser aufwendigen Suche



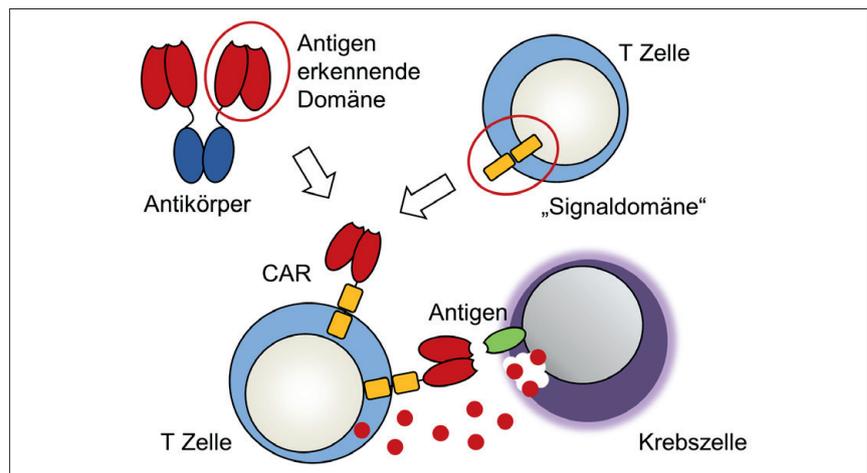
3 Transfer von Tumorantigen-spezifischen TZR in T-Zellen: Mit Hilfe von molekular- und zellbiologischen Methoden kann ein Tumorantigen-spezifischer TZR über Trägersysteme (Vektoren) in spezielle Viren eingeschleust werden. Diese TZR-tragenden „Shuttle“-Viren können nun T-Zellen eines gesunden Spenders oder Krebspatienten infizieren und den TZR freigeben, so dass dieser an der Zelloberfläche exprimiert wird. Diese „umprogrammierten“ T-Zellen können anschließend einem Krebspatienten infundiert werden und so den GvL-Effekt stärken. Grafik: Simone Thomas

ist, dass der TZR sein Antigen nur in Zusammenhang mit einem bestimmten HLA erkennt (HLA-Restriktion). Deshalb können bei der Gentherapie mit TZR nur Patienten mit dem zum TZR passenden HLA-Merkmal behandelt werden, was den klinischen Einsatz dieser Therapie einschränkt.

Chimäre Antigenrezeptoren erkennen ihr Antigen HLA-unabhängig

Um möglichst viele Patienten mit einem Leukämie- oder Lymphom-erkennenden Rezeptor behandeln zu können und die

Abhängigkeit von einem bestimmten HLA-Merkmal zu umgehen, wurden in den letzten Jahren aufbauend auf Antikörpern sogenannte chimäre Antigenrezeptoren (CAR) entwickelt. Antikörper sind immunologisch aktive Proteine, die von sogenannten B-Lymphozyten (B-Zellen) produziert und in Gewebeflüssigkeiten abgegeben werden. Vergleichbar zum TZR erkennt jeder Antikörper nur ein ganz bestimmtes Antigen, welches im Falle von Antikörpern in der Regel als intaktes Protein an der Oberfläche von Zellen präsentiert wird. Erkennt nun ein Antikörper sein passendes Antigen (beispielsweise auf infizierten Gewebezellen oder Krebszellen), wird diese



4 Aufbau von chimären Antigenrezeptoren. Zur Herstellung chimärer Antigenrezeptoren (CAR) werden mit Hilfe gentechnologischer Verfahren die Antigen-erkennenden Domänen eines Antikörpers zu sogenannten Signaldomänen (aus T-Zellen stammend) fusioniert. Dieser „chimäre“ – aus unterschiedlichen Molekülen aufgebaute – Antigenrezeptor kann dann in T-Zellen eingeschleust werden. Die Signaldomänen im CAR sind sowohl für die Expression des CAR an der T-Zell-Oberfläche als auch für die Aktivierung der T-Zelle notwendig. Erkennt und bindet nun eine CAR-umprogrammierte T-Zelle ihr Antigen auf einer Krebszelle, wird die T-Zelle aktiviert und gibt Abwehrstoffe (Perforin, Granzym) frei, die schließlich die Zerstörung der Krebszelle induzieren. Grafik: Simone Thomas

Zelle durch die Bindung des Antikörpers für weitere Zellen („Fresszellen“) des Immunsystems sichtbar gemacht und schließlich von diesen eliminiert. Im letzten Jahrzehnt ist es der Forschung mittels gentechnischer Verfahren gelungen, eine Vielzahl von Antikörpern gegen Krebsantigene herzustellen, die den Erfolg der Therapie vor allem von Lymphomerkkrankungen wesentlich verbessern konnten [4].

Um Antikörper – die normalerweise von den B-Zellen in Gewebeflüssigkeiten ausgeschüttet werden – auch für die Umprogrammierung von T-Zellen nutzen zu können, wurden in den letzten Jahren sogenannte chimäre Antigenrezeptoren (CAR) entwickelt. Diese bestehen aus den Antigen-erkennenden Anteilen eines Antikörpers, welche zu einer „Signaldomäne“ fusioniert werden, die unter anderem für die Verankerung des CAR in der T-Zelle notwendig ist. Da Antikörper normalerweise T-Zellen nicht aktivieren können, ist eine weitere außerordentlich wichtige Funktion der Signaldomäne eines CAR die Aktivierung der T-Zellen. Die Einschleusung der genetischen Sequenz eines CAR funktioniert analog zum TZR-Gentransfer. Bindet nun der CAR sein Antigen auf der Krebszelle, kommt es zur Aktivierung der T-Zelle und zur Zerstörung der Krebszelle. Anders als TZR erkennen CAR ihr Antigen HLA-unabhängig und können so bei einer Vielzahl von Patienten eingesetzt werden.

Ein vielversprechendes Antigen für eine CAR Therapie ist CD19, welches auf gesunden B-Lymphozyten, aber auch auf bestimmten Leukämien (akute und chronische lymphatische Leukämie) und Lymphomen (B-Zell-Lymphomen) vorkommt. In ersten klinischen Studien mit CAR-umprogrammierten CD19-spezifischen T-Zellen konnten beeindruckend hohe Ansprechraten bei Patienten mit Leukämie- und Lymphomrückfällen beobachtet werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde diese Therapie in den USA kürzlich als offizielles Medikament zugelassen, darf jedoch nur in speziellen Zelltherapiezentren verabreicht werden.

Ein Vorteil gegenüber der Therapie mit Antikörpern liegt in der möglichen jahrelangen Persistenz von CAR-umprogrammierten T-Zellen im Patienten. Neben der dauerhaften Elimination von Leukämie- oder Lymphomzellen werden jedoch bei der Anwendung von CD19-spezifischen CAR T-Zellen auch gesunde CD19-exprimierende B-Lymphozyten im Patienten eliminiert, die für die Produktion von Anti-

körpern gegen Viren und Bakterien zuständig sind, weshalb die Infektionsabwehr des Patienten geschwächt wird.

Um diese Therapiemöglichkeiten weiter zu verbessern und auch für andere Krebserkrankungen zugänglich zu machen, beschäftigt sich ein weiteres Teilprojekt des SFB 221 mit der Erforschung neuer CAR (Teilprojekt A03, Michael Hudecek / Hermann Einsele).

Checkpoint-Blockade in der Krebsimmuntherapie

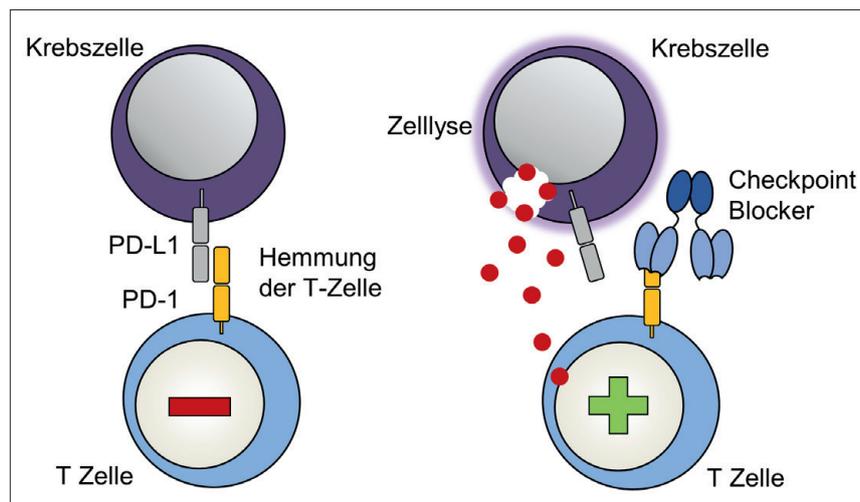
Trotz der genannten wirksamen T-Zelltherapien gelingt es Krebszellen manchmal doch, einer Zerstörung durch das Immunsystem zu entgehen. Krebszellen können bestimmte Signalmoleküle auf ihrer Oberfläche tragen, welche nach Bindung eines entsprechenden Partnermoleküls auf der T-Zelloberfläche der T-Zelle ein Signal vermittelt, die Krebszelle nicht zu töten. Dieser Kontrollmechanismus („Checkpoint“) ist eigentlich ein physiologischer Mechanismus des Körpers, einer Überaktivierung von T-Zellen und somit Autoimmunerkrankungen zu entgehen. Eines dieser Checkpoint-Moleküle, welches vor allem auf T-Zellen exprimiert wird, ist PD-1. Durch Bindung von PD-1 auf der T-Zelle an sein Partnermolekül PD-L1 („programmed death receptor ligand 1“) auf Krebszellen wird die Aktivierung und somit die Elim-

nierung der Krebszelle durch die T-Zelle verhindert [5].

Die Aufdeckung dieses grundsätzlichen Mechanismus von Tumoren, dem Immunsystem zu entkommen, führte zur Entwicklung von Antikörpern, welche die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 blockieren (sogenannte Checkpoint-Blockade). Allein durch die Gabe eines blockierenden Antikörpers gegen PD-1 konnten so in den vergangenen Jahren beeindruckende Therapieergebnisse bei zahlreichen Krebserkrankungen erzielt werden (z. B. schwarzer Hautkrebs, Lungenkrebs, Lymphome), so dass diese Therapieform heute zur Standardtherapie vieler Krebsarten zählt. Auch nach einer allogenen Stammzelltransplantation wurden einzelne Patientengruppen beschrieben, die von einer Checkpoint-Blockade-Therapie profitierten.

Eine zentrale Nebenwirkung ergibt sich aus der physiologischen Rolle von PD-1 und PD-L1. Da hierüber eine Überaktivierung des Immunsystems verhindert werden soll, kann es unter der Therapie mit Checkpoint-Blockern zur Aktivierung von T-Zellen gegen gesunde Gewebe kommen. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen können beispielsweise Entzündungen des Darms, der Haut oder der Schilddrüse auftreten.

PD-1/PD-L1 ist nur ein Beispiel für eine Reihe von Checkpoint-Molekülen, die zur Regulation und Kontrolle des Immunsystems beitragen. Da der Kontrollmechanismus über PD-1/PD-L1 vermutlich nur eine untergeordnete Rolle bei der Immun-



5 Aktivierung von T-Zellen durch Checkpoint-Blockade: Krebszellen können der Zerstörung durch T-Zellen entkommen, indem sie sogenannte Checkpoint-Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen, welche normalerweise eine Überaktivierung des Immunsystems verhindern. Bindet z. B. das auf Krebszellen vorkommende PD-L1 an das von T-Zellen exprimierte PD-1, erhalten die T-Zellen ein Abschaltungssignal. Wird nun ein Antikörper („Checkpoint-Blocker“) hinzugegeben, welcher die Bindung zwischen PD-1 und PD-L1 blockiert, kann kein Abschaltungssignal an die T-Zelle weitergeleitet werden, und die T-Zelle kann die Krebszelle zerstören. Grafik: Simone Thomas

abwehr gegen Leukämiezellen spielt, beschäftigt sich das Teilprojekt A05 (Philipp Beckhove) des SFB 221 mit der Aufdeckung möglicher weiterer Immuncheckpoints. Die Entdeckung neuer Checkpoints und die Entwicklung spezifischer Checkpoint-Therapien könnten die Therapiemöglichkeiten für Leukämie- und Lymphom-Patienten vor oder nach einer allogenen Stammzelltransplantation zukünftig weiter verbessern. Auch die Wirksamkeit einer Kombination aus Checkpoint-Blocker und CAR-umpro-

grammierten T-Zellen wird zurzeit in ersten klinischen Studien an Patienten mit Krebserkrankungen erprobt.

Ausblick

Krebsimmuntherapien haben das Potenzial, die Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen nachhaltig zu revolutionieren. Auch am Standort Regensburg haben Patienten bereits die Möglichkeit,

von innovativen Immuntherapien mit genetisch veränderten T-Zellen zu profitieren. Darüber hinaus arbeiten Forscher und Ärzte im neu gegründeten Sonderforschungsbereich sowie im Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) gemeinsam daran, hoffnungsvolle neue Immuntherapien zu entwickeln und in die klinische Anwendung zu überführen. Insgesamt wollen wir dazu beitragen, Patienten mit Krebserkrankungen noch besser und nachhaltiger behandeln zu können.



© UKR / Johannes Beutler

Dr. med. **Sebastian Klobuch**, geb. 1985 in Wiesbaden, 2005–2013 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2013 Promotion mit summa cum laude an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Seit 2013 Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Regensburg.

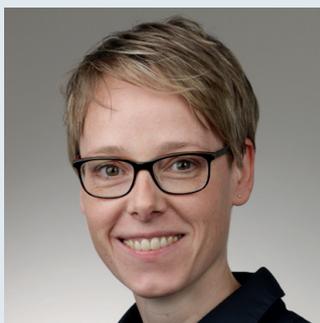
Forschungsschwerpunkt: T-Zell-Immunologie und T-Zell-Immuntherapien

Prof. Dr. **Philipp Beckhove**, geb. 1969 in Freiburg im Breisgau. Studium der Humanmedizin in Hamburg und Heidelberg und Promotion an der Universität Heidelberg. Weiterbildung im Fach Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie und Aufbau einer Forschungsabteilung zum Thema „Translationale Immunologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ). Seit 2015 Inhaber des Lehrstuhls für Interventionelle Immunologie der Universität Regensburg und geschäftsführender Direktor des RCI (Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie).

Forschungsschwerpunkte: Regulation spontaner T-Zellantworten gegen Tumore, Tumorimmuntherapie



© UIR / Sarah Rohrer



© UKR / Vincent Schmuckler

PD Dr. med. **Simone Thomas**, geb. 1977 in Zell/Mosel, 1998–2004 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2005 Promotion an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, dort Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin (2011) sowie Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie (2013). Seit 2013 Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Regensburg, Leiterin der Forschergruppe „Allogene Lymphozytentherapie“ am Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie. 2016 Habilitation im Fach Innere Medizin in Regensburg.

Forschungsschwerpunkte: T-Zell- sowie TZR- und CAR-basierte Immuntherapien bei Krebserkrankungen, T-Zell-Rezeptoren, Stammzelltransplantation