



Blick in die Wissenschaft

33
34

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

Wirtschafts- und Sozialgeschichte

Auskommen und Vorratshaltung seit dem Mittelalter

Kulturgeschichte

Teufelsaustreiber Johann J. Gaßner (1727–1779)

Südosteuropa

Ein Krankenhaus für Galați

Literaturwissenschaft

„Den Schädel auf. Die Brust entzwei.“

Arbeitspsychologie

Chronischer Stress am Arbeitsplatz und Burnout

Interventionelle Immunologie

Die drei Hürden der Tumorimmuntherapie

Mikrobiologie

Die in die Hölle wollen

Quantenphysik

„Ich bin schwarz und dennoch bin ich schön.“

Internationale Politik

Macht und Ordnung

Extremismusforschung

Aufstand der Ausgegrenzten oder Suche nach Sinn?

Liturgiewissenschaft

Dramatische Vergegenwärtigung im öffentlichen Raum

Philosophie der Antike

Der Wald vor lauter Bäumen

Wirtschaftsinformatik

Mobile Business und Social Media

Medienrecht

Präsenz oder Online?

Fachdidaktik

Professionelles Wissen von Lehrkräften

Biologieunterricht

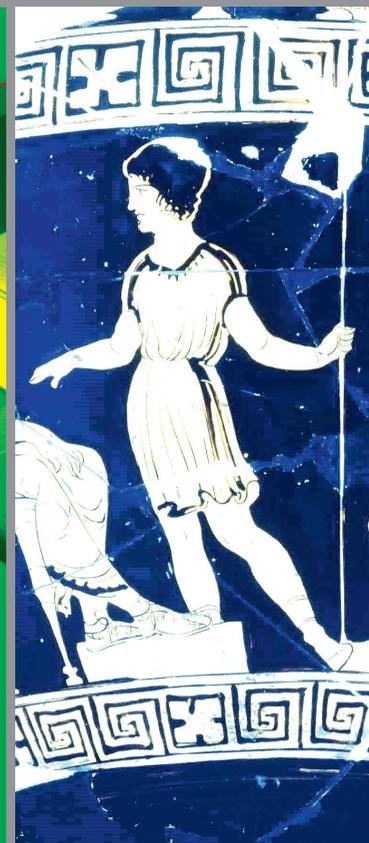
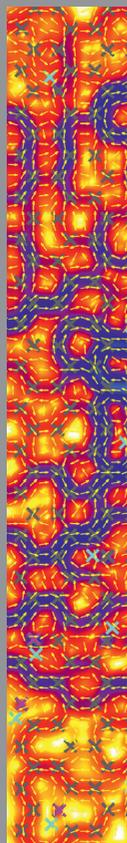
Große Dramen und alltägliche Fragen

2016

| Blick in die Wissenschaft 33/34

| Forschungsmagazin der Universität Regensburg

Heft 33/34 | 25. Jahrgang 2016 | € 14,00 | ISSN 0942-928-X



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

ISSN 0942-928-X,
Doppelheft 33/34
25. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. rer. pol. Susanne Leist
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Meinel
Prof. Dr. phil. Ursula Regener
Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter
Prof. Dr. phil. Hans Rott
Prof. Dr. med. Ralf Wagner

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 Nevechny
MME-Marquardt
info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH
info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis des Doppelheftes € 14,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr
€ 10,00 / ermäßigt € 9,00
für Schüler, Studenten und Akademiker
im Vorbereitungsdienst (inkl. 7% MwSt)
zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je
Ausgabe. Bestellung beim Verlag

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

In den letzten Jahren hat die Internationalisierung der Universitäten zunehmend an wissenschaftlicher, organisatorischer und strategischer Bedeutung gewonnen. Erklärtes Ziel der UR als forschungsstarker Universität ist es daher, ihre internationale Sichtbarkeit in Forschung und Lehre weiter auszubauen und ihre Funktion als transnationale Drehscheibe zu stärken.

Neben der individuellen Mobilität von Studierenden und Wissenschaftlern sowie der Institutionalisierung von internationalen Aktivitäten durch den Ausbau und die Festigung internationaler Partnerschaften steht die Ausdifferenzierung der Qualifikationsprofile der Absolventen und die Einführung von Studiengängen mit internationaler Ausrichtung zunehmend im Fokus.

Im akademischen Jahr 2015/16 haben mehr Studierende als jemals zuvor mit Unterstützung des International Office (IO) einen Studienaufenthalt an Partneruniversitäten verwirklicht. Umgekehrt ist die UR ein attraktiver Ort für Gastwissenschaftler und Studierende aus mehr als hundert Ländern. Mit dem International Presidential Visiting Scholar Fellowship wurde ein neues Programm zur Steigerung der internationalen Sichtbarkeit und Attraktivität der UR geschaffen. Das erste Fellowship dieser Art ging an Prof. Dr. Steven Tomsovic (Washington State University, USA) für einen Aufenthalt an der Fakultät für Physik im Sommersemester 2016. Durch das neue Welcome Center im Herzen des Campus entstand zudem eine zusätzliche unterstützende Infrastruktur. Das Zentrum zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, das im November feierlich eröffnet wird, komplementiert das Internationalisierungsangebot der UR für diese spezielle Zielgruppe.

Weltweit bestehen mit mehr als 300 Hochschulen Kooperationen, die in jüngster Zeit zielgerichtet ergänzt und weiterentwickelt wurden. Neben den Schwerpunktregionen Europa und Nordamerika rückten Forschungseinrichtungen in Südamerika und Asien in den Fokus: So wurde gerade am 19. Oktober 2016 ein neues Abkommen mit der Universidad Nacional de Colombia in Bogota (UNAL) geschlossen.

An fast allen Fakultäten findet sich mittlerweile ein englischsprachiges Studienangebot, und die Zahl strukturierter englischsprachiger Master- oder Promotionsprogramme konnte in den letzten Jahren von sechs auf zehn erhöht werden. Derzeit werden sechs Double-Degree-Bachelor-Studiengänge und vier Master-Studien-



gänge mit Doppel- bzw. trinationalen Abschluss angeboten. Doppelabschluss-Studiengänge tragen besonders stark zu einer Intensivierung bestehender Partnerschaften bei, fördern den wechselseitigen Austausch von Lehrenden und Studierenden und treiben die Internationalisierung der Studienprogramme wesentlich voran.

Die thematische Internationalisierung in Forschung und Lehre profitiert in hohem Maße von der nationalen und internationalen Sichtbarkeit einzelner Fachbereiche. Die Ost- und Südosteuropaforschung beispielsweise kann durch die Aufnahme des gleichnamigen Instituts (IOS) in die Leibniz-Gemeinschaft ab 2017 ihre internationale Exzellenz weiter stärken. Durch die geplante Bündelung regionalwissenschaftlicher Forschung und Studiengänge in einem Center für International and Transnational Area Studies (CITAS) werden neue Synergie- und Vernetzungsoptionen geschaffen. Viele weitere eindrucksvolle Beispiele von Forschungsprojekten mit internationalem Bezug und von internationaler Relevanz finden sich natürlich auch in den Beiträgen dieser Ausgabe. In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine ertragreiche und anregende Lektüre.

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg

Inhalt

Auskommen und Vorratshaltung seit dem Mittelalter 3

Mark Spoerer, Kathrin Pindl



Teufelaustreiber Johann J. Gaßner (1727–1779) 11

Daniel Drascek



Ein Krankenhaus für Galați 16

Thomas Just, Peter Mario Kreuter



„Den Schädel auf. Die Brust entzwei.“ 23

Marcus Hahn



Chronischer Stress am Arbeitsplatz und Burnout 28

Brigitte Kudielka



Die drei Hürden der Tumormimmuntherapie 33

Philipp Beckhove



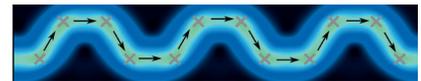
Die in die Hölle wollen 39

Reinhard Wirth



„Ich bin schwarz und dennoch bin ich schön.“ 43

Ferdinand Evers



Macht und Ordnung 49

Gerlinde Groitl



Aufstand der Ausgegrenzten oder Suche nach Sinn? 54

Alexander Straßner



Dramatische Vergegenwärtigung im öffentlichen Raum 58

Harald Buchinger



Der Wald vor lauter Bäumen 63

Sergiusz Kazmierski



Mobile Business und Social Media im Zeitalter der Digitalisierung 71

Bernd Heinrich, Mathias Klier, Susanne Leist



Präsenz oder Online? 77

Jörg Fritzsche, Katharina Ziegler



Professionelles Wissen von Lehrkräften 85

Stefan Krauss, Anita Schilcher

Beeinflusst durch	Eigenschaftsorientierte Persönlichkeitstheorien (etwa ab 1940 auch Persönlichkeitstests)	Behaviorismus (Verhalten des Lehrers)	Kognitivismus (Fokus auf „Denken und Wissen“ des Lehrers)
	Tests und Fragebögen	Unterrichtsbeobachtung	Integration bisheriger

Große Dramen und alltägliche Fragen 93

Arne Dittmer



Die drei Hürden der Tumorimmuntherapie

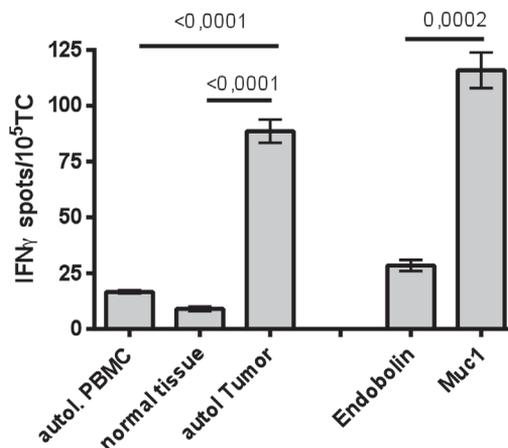
Regulationsebenen der Immunantwort und therapeutische Intervention

Philipp Beckhove

Seit einigen Jahren zeichnet sich in der Krebsmedizin ein tiefgreifender Wandel ab. Behandlungsschemata, die bisher im Wesentlichen auf der chirurgischen Tumorentfernung, zytotoxischen Radio-/Chemotherapie und neuerdings auf der Verwendung moderner Medikamente beruhen, die molekulare Ziele in der Tumorzelle adressieren, werden um eine neue, zentrale Säule erweitert: die Immuntherapie. Mit den neuesten Immuntherapien ist erstmals für viele Patienten Realität geworden, was vorher unmöglich schien: die erfolgreiche Behandlung weit fortgeschrittener und therapiereisistenter Tumore. Allerdings stehen den neuen Immuntherapien erhebliche Hürden entgegen, die in der Komplexität der Interaktionen zwischen multiplen Zellsystemen des Immunsystems, der Tumore und der sie umgebenden Gewebe begründet sind. Das bessere Verständnis dieser Hürden ebnet den Weg zu ihrer Überwindung und dem breiten Durchbruch der Tumorimmunmedizin.

Während metastasierte Krebserkrankungen bisher fast immer als nicht mehr heilbar galten, führen die neuen Therapien bei nicht wenigen Patienten – wenn auch nicht der Mehrheit – zu vollständigen Tumorabstoßungen und, soweit angesichts der neueren Entwicklung abschätzbar, teilweise auch langfristiger Tumorfreiheit. Damit scheint erstmals die Chance auf Heilung auch für metastasierte Tumore in den Bereich des Möglichen gerückt zu sein. Mittlerweile wurden diese Erfolge, die zunächst bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs und Lungenkrebs erzielt wurden, in vielen, zum Teil

Nachweis tumorreaktiver T-Zellen



Entität	n	TA reaktiv (%)
Mamma Ca.	450	60%
Pankreas Ca.	180	80%
HNSCC	150	40%
kolorektales Ca.	250	40%
Malignes Melanom	80	50%
Multiples Myelom	140	42%
Glioblastom	250	38%
	1500	50%

1 Oben: Nachweis tumorreaktiver T-Zellen mithilfe des IFN-gamma Elispot Verfahrens. T-Zellen aus dem Knochenmark werden mit Tumorzellen (Tumor) oder mit definierten Proteinen (z.B. Tumorantigen MUC1) stimuliert. Als Negativkontrollen dienen normale Zellen (Mukosa; PBMC) oder Immunglobulin G (IgG). stimuliert. Gezeigt ist das Ergebnis eines Darmkrebspatienten. Unten: Prozentualer Anteil von Patienten mit nachweisbaren tumorreaktiven (TA-reaktiv) T-Zellen in Knochenmark nach Tumorentität. N; Anzahl getesteter Patienten.

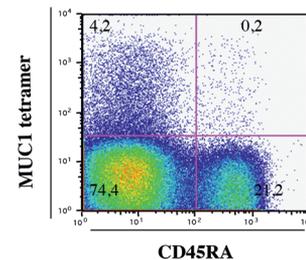
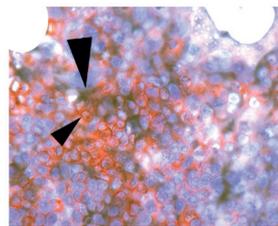
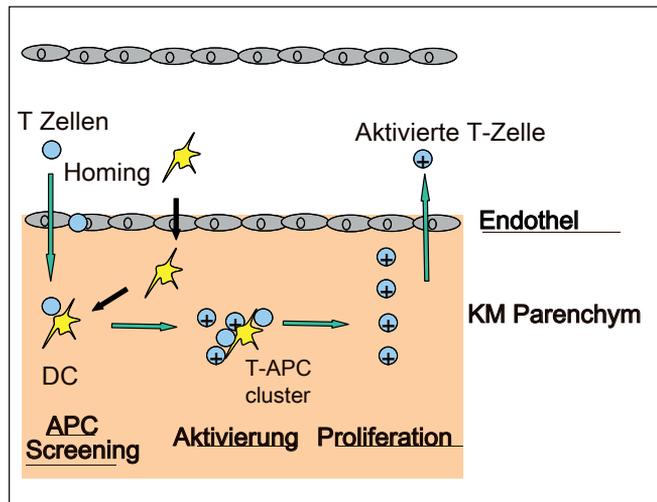
noch nicht abgeschlossenen Nachfolgestudien an einer großen Bandbreite anderer Krebserkrankungen erprobt und haben in vielen Fällen die in sie gesetzten Hoffnungen bestätigt. Somit erscheint die Entscheidung führender Wissenschaftspublikationen, die Krebsimmuntherapie als den globalen wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres 2013 zu feiern, gerechtfertigt. Diese Erfolge rücken wieder in den Blickpunkt, was Immunologen bereits seit Jahrzehnten postulierten: dass das Immunsystem eine zentrale Rolle nicht nur für die Abwehr von Infektionskrankheiten, sondern auch bei der Kontrolle und Bekämpfung bösartiger Tumore spielen kann.

Im Zentrum der immunologischen Auseinandersetzung mit Krebszellen steht eine Gruppe von Immunzellen – die T-Lymphozyten. Jeder T-Lymphozyt wird bei seiner Bildung im Thymus mit einem individuellen Rezeptor – quasi einem Schlüssel – ausgestattet, mit dem er fremde oder kranke Eiweiße im Organismus erkennen kann. Neben Krankheitserregern können T-Lymphozyten mit diesem Rezeptor auch veränderte Eiweiße auf Tumorzellen erkennen. Der Erkennung folgt eine Aktivierung des T-Lymphozyten, der sich daraufhin mit toxischen Substanzen „bewaffnet“ und die Zielzelle, die das veränderte Eiweiß trägt, gezielt zerstört. Möglicherweise kann das Immunsystem so die Entstehung bösartiger Tumore bei Gesunden in vielen Fällen spontan verhindern – allerdings gelingt das offenbar nicht immer, wie die hohe Zahl an Tumorpatienten zeigt.

Unsere Arbeitsgruppe geht bereits seit vielen Jahren der Frage nach, ob das Immunsystem – insbesondere T-Lymphozyten – Tumoren erkennen kann und welche Konsequenzen eine solche Immunreaktion auf den Verlauf von menschlichen Tumorerkrankungen hat. Wir haben daher bei mittlerweile tausenden von Tumorpatienten mit unterschiedlichen Tumorarten nach T-Zellen gesucht, die gezielt Eiweiße von Tumorzellen erkennen und darauf mit Abwehrreaktionen reagieren können. Solche tumorspezifischen Reaktionen von T-Zellen lassen sich diagnostisch gut durch die Sekretion bestimmter Botenstoffe – Zytokine – nachweisen, deren Zusammensetzung die Art der T-Zellantwort gegen den Tumor verrät. So zeigt die Ausschüttung von Interferon-gamma (IFNG) eine gegen den Tumor gerichtete, potentiell therapeutische Immunantwort an. Werden T-Zellen von Tumorzellen in der Petrischale mit Tumorzellen stimuliert, können solche, die



2 Hürden, die auf dem Weg zu einer erfolgreichen Tumorthherapie überwunden werden müssen.

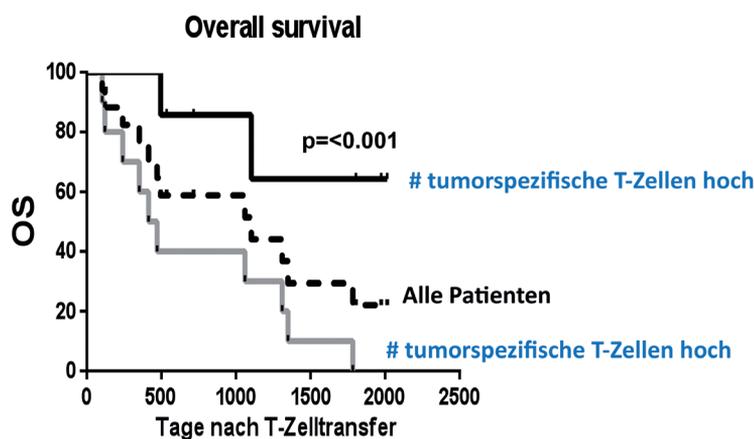
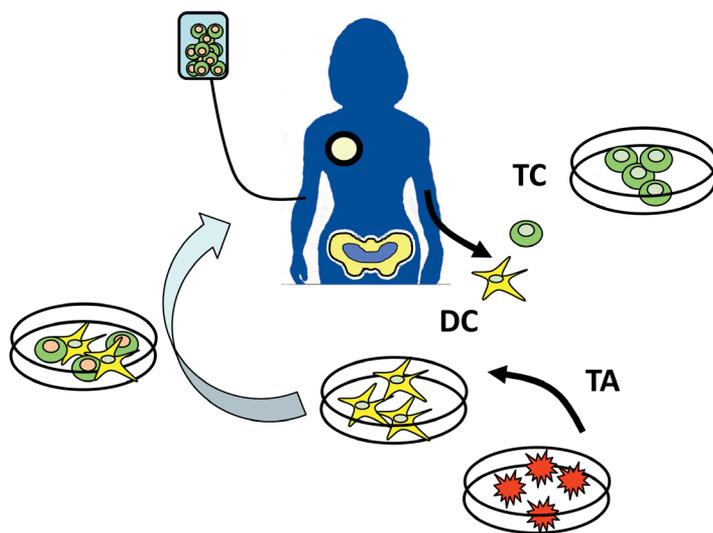


3 Oben: Schematische Darstellung des Knochenmarkgewebes (Parenchym). T-Zellen (T cells) und tumorantigenpräsentierende Zellen (gelb; APC) wandern über Blutgefäße (KM Sinus) durch Knochenmarkendothelien (Endothel) in das Parenchym ein. Hier erfolgt die Clusterbildung beider Zelltypen (T-APC-cluster) und die Aktivierung tumorreaktiver T-Zellen, die von deren Proliferation und Anreicherung im Parenchym gefolgt wird. Ein Teil der aktivierten T-Zellen (activated T cells) verlässt anschließend das Knochenmark. Unten links: Histologisches Schnittbild des Knochenmarks einer Patientin mit Brustkrebs. Gezeigt ist ein T-APC Aktivierungscluster mit tumorantigenpräsentierenden Zellen (schwarz; großer Pfeil) und aktivierten T-Zellen (rot, kleiner Pfeil). Unten rechts: direkter Nachweis Tumorantigenspezifischer T-Zellen im Knochenmark bei einer Brustkrebspatientin mithilfe der Durchfluss-Zytometrie. Punkte stellen jeweils einzelne T-Zellen dar. T-Zellen, die das Tumorantigen Mucin 1 (MUC1) erkennen (Visualisierung durch Bindung an MUC1-Tetramere), sind auf der Y-Achse in beiden oberen Quadranten dargestellt. Die meisten tumorspezifischen T-Zellen sind Gedächtniszellen (charakterisiert durch fehlende Expression von CD45RA).

den Tumor erkennen und gegen ihn aktiv vorgehen, durch ihre Ausschüttung von IFNG identifiziert werden. Hierfür wird das ausgeschüttete IFNG auf der Zelloberfläche mit Farbstoff-markierten Antikörpern sichtbar gemacht. Dieses Verfahren erlaubt nicht nur den Nachweis, sondern auch die Quantifizierung tumorreaktiver T-Zellen.

Solche tumorreaktiven T-Lymphozyten, auch T-Zellen genannt, fanden sich unabhängig vom Tumorstadium und Tumorart bei insgesamt ca. 40% der untersuchten

Tumorpatienten [1]. Diese T-Zellen erkennen eine Vielzahl verschiedener Eiweißbestandteile (Antigene) von Tumorzellen. Zu ihnen gehören neben Antigenen aus mutierten Eiweißen auch Antigene, die von gesunden Körperzellen – z. T. nur während der Embryonalentwicklung, in immunprivilegierten, also dem Immunsystem nicht zugänglichen Geweben, wie z. B. den Keimzellen – produziert werden, oder die von Tumorzellen in massiv erhöhter Menge hergestellt werden. Insofern geht die Bil-



4 Oben: Therapieprinzip für die exploratorische Behandlung therapierefraktärer metastasierter Brusttumoren mit tumorreaktiven T-Zellen aus dem Knochenmark. Den Patientinnen werden T-Zellen und tumorantigenpräsentierende (dendritische) Zellen (DC) aus dem Knochenmark entnommen. DC werden zusätzlich mit Tumorantigenen (TAs) beladen und zur Aktivierung der T-Zellen eingesetzt. Anschließend werden die Patienten mit aktivierten tumorreaktiven T-Zellen behandelt. Unten: Überlebensrate der behandelten Patientinnen in Abhängigkeit von der Anzahl der applizierten T-Zellen. Patienten, die mit einer hohen Anzahl tumorreaktiver T-Zellen therapiert wurden (# TA-Spez. T-Zellen hoch) zeigten ein signifikant verbessertes Überleben nach 5 Jahren als Patientinnen, die niedrige Anzahlen tumorreaktiver T-Zellen erhalten hatten. OS; Überlebensrate. Alle: Überlebensrate aller behandelten Patientinnen.

dung von tumorreaktiven, gegen den Tumor gerichteten T-Zellpopulationen auch mit der Entwicklung potentiell autoreaktiver, also gegen körpereigene Strukturen gerichteten T-Zellen einher.

Tatsächlich konnten wir beobachten, dass eine erhöhte Anzahl tumorreaktiver T-Zellen vielfach mit einem günstigeren Krankheitsverlauf einhergeht. Dies gilt allerdings vor allem dann, wenn der Tumor chirurgisch komplett entfernt werden konnte. Dagegen ist der schützende Effekt

des Immunsystems gering, wenn größere Tumoranteile im Patienten verblieben sind. Woran liegt das? Wir vermuten, dass die Population tumorreaktiver T-Zellen in der Lage ist, einzeln verstreute Tumorzellen, die nach einer erfolgreichen Operation meist unsichtbar im Patienten verbleiben, zu erkennen und entweder zu zerstören oder zumindest am weiteren Wachstum zu hemmen. Hierdurch könnte das Immunsystem eine Wiederkehr des Tumors verhindern oder verzögern. Tatsächlich kann

eine experimentelle Blockade des Immunsystems in Tierversuchen zu einem Tumorrezidiv, also einem Wiederauftreten des Tumors, nach erfolgreicher, kompletter Tumorentfernung führen. Während T-Lymphozyten demnach einzelne oder verstreute Tumorzellen grundsätzlich eliminieren können, sind sie nicht in der Lage, ihre kontrollierende Funktion effektiv auf größere Tumormassen auszuüben.

Wissenschaftler untersuchen seit langem dieses Phänomen. Vor einigen Jahren wurde nun ein Eiweiß in Tumoren gefunden, das eine Erklärung dafür liefert: Dieses Eiweiß, PDL1, aktiviert einen Rezeptor auf T-Zellen, der deren Deaktivierung bewirkt und so quasi wie eine Bremse auf die Immunantwort wirkt. PDL1 dient in erster Linie zur Verhinderung zu starker Immunantworten und schützt damit vor Autoimmunreaktionen – es erfüllt gewissermaßen die Funktion eines „Immuncheckpoints“. Werden nun größere Mengen von PDL1 produziert, führt dies zu einer Deaktivierung Tumor-spezifischer T-Zellen, und Tumoren können so der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen. Seit kurzem gibt es erste Medikamente, die die Wirkung von PDL1 oder seinem Rezeptor, PD1, blockieren und so die Bremse des Immunsystems im Kampf gegen Tumorzellen lösen. Mittlerweile wurden viele Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren erfolgreich mit diesen Medikamenten behandelt. Diese Erfolge lassen hoffen, dass das Immunsystem sich auch gegen solche Tumore richten lässt, bei denen die Blockade von PD1/PDL1 derzeit noch keinen Erfolg hat. Hierzu ist es notwendig, die Bedingungen die eine erfolgreiche der Immunabstoßung von Tumoren determinieren, zu verstehen. Hierbei konnten wir insbesondere drei wesentliche Hürden für die Immuntherapie identifizieren [2].

1. Die Balance zwischen T-Effektorzellen (Teff) und regulatorischen T-Zellen (Treg) im Knochenmark

Unsere Arbeitsgruppe hat sich über viele Jahre mit der spontanen Einleitung tumor-spezifischer T-Zellantworten bei Tumorpatienten beschäftigt. Wir konnten erstmals nachweisen, dass eine intensive immunologische Auseinandersetzung zwischen T-Zellen und Eiweißstoffen (Antigenen) des Tumors im Knochenmark stattfindet. Hier

werden tumorreaktive T-Zellen u. a. durch disseminierte, verstreute Tumorzellen oder durch mit dem Blutstrom transportierte Antigene des Tumors aktiviert, vermehren sich und entwickeln sich zu langlebigen „Gedächtnis“-T-Zellen, die über lange Zeiträume hinweg im Knochenmark gespeichert werden. Von dort können sie mit dem Blutstrom in alle Organe des Körpers gelangen und dort zur Tumorkontrolle beitragen [3]. Unter anderem könnten diese T-Zellen die Grundlage für den Erfolg der neuartigen Immuntherapien mit PD1/PDL1-Inhibitoren bilden. Daneben konnten unsere und andere Arbeitsgruppen nachweisen, dass sie sich auch erfolgreich für T-Zelltherapien nutzen lassen, bei denen Effektor-T-Zellen aus dem Knochenmark entnommen, in der Petrischale reaktiviert, vermehrt und anschließend den Tumorpazienten zu Therapiezwecken appliziert werden (adoptiver T-Zell Transfer) [4].

Eine Anreicherung tumorreaktiver T-Zellen im Knochenmark ist allerdings nur bei 40–50 % der Tumorpazienten nachweisbar. Bei der Untersuchung der Frage, warum nicht alle Patienten tumorreaktive T-Zellen im Knochenmark aufweisen, stießen wir auf Veränderungen einer Population immunsupprimierender Immunzellen, den „regulatorischen“ T-Zellen (Treg). Treg erkennen körpereigene Antigene und dienen der Verhinderung von Autoimmunreaktionen, indem sie autoreaktive, gegen körpereigene Antigene gerichtete Effektor-T-Zellen inhibieren. Hierzu wandern sie sehr effizient in Gewebe ein, sobald diese erste Anzeichen von Autoimmunreaktionen entwickeln. Bei Tumorerkrankungen werden u.a. auch tumorspezifische Treg gebildet. Diese können in lymphatischen Organen, wie dem Knochenmark, die Bildung tumorreaktiver Effektor-T-Zellen verhindern. Während gesunde Menschen eine hohe Zahl von Treg im Knochenmark aufweisen, weisen viele Tumorpazienten stark reduzierte Treg-Zahlen im Knochenmark auf. Dies gilt insbesondere für Treg, die auf Tumorantigene reagieren. Interessanterweise fanden wir bei Tumorpazienten einerseits vermehrt tumorreaktive Effektor-T-Zellen im Knochenmark und andererseits erhöhte Treg-Zahlen im Tumorgewebe. Dieses Phänomen der gleichzeitigen Bildung tumorreaktiver Effektor-T-Zellen im Knochenmark und der Anreicherung inhibitorischer Treg im Tumor basiert auf einer aktivierungsbedingten Mobilisierung der Gruppe tumorreaktiver Treg aus dem Knochenmark und deren Einwanderung in das Tumorgewebe, das häufig durch eine leichte Entzündungsreaktion charakterisiert ist. Auf diese Weise wird die Bildung tumorreaktiver Effektor-T-Zellen im Knochenmark durch die nun fehlenden Treg nicht mehr verhindert. Andererseits können die neu gebildeten Effektor-T-Zellen im Tumorgewebe selbst keine Wirkung entfalten, da sie auf der einen Seite aufgrund ihrer Wanderungseigenschaften nur unzureichend in das Tumorgewebe gelockt werden und zusätzlich durch die nun dort angereicherten Treg inhibiert werden. Dies könnte erklären, warum spontane Effektor-T-Zellantworten insbesondere nach kompletter chirurgischer Tumorentfernung prognostische Bedeutung haben. Bisher verstehen wir noch nicht, warum dieser Mechanismus nur bei einer Gruppe von Patienten eingeleitet wird. Es erscheint aber konzeptionell denkbar, bei Patienten mit fehlender oder geringer spontaner Bildung tumorreaktiver Effektor-T-Zellen durch therapeutische Interventionen, wie z. B. Tumorzellen, die Induktion eines tumorreaktiven Effektorzellpools anzustreben.

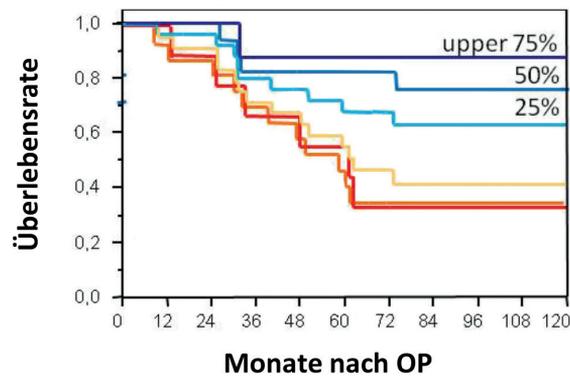
2. Die Gefäßendothelbarriere im Tumor

T-Zellen sind mit „Homingrezeptoren“ ausgestattet. Das sind Moleküle, die ihnen die Bindung an und die Durchdringung von Blutgefäßen, und damit die Einwanderung aus dem Blut in Gewebe, ermöglichen.

Während regulatorische T-Zellen (Treg) mit einem „Satz“ an Homingrezeptoren ausgestattet sind, die ihnen eine selektive Durchwanderung leicht entzündlich veränderter Blutgefäße ermöglicht, wie sie bei Autoimmunreaktionen oder bei der Wundheilung und eben auch in vielen Tumoren vorliegen, besitzen Effektor-T-Zellen, inklusive tumorreaktiver Effektor-T-Zellen Homingrezeptoren, die für eine Einwanderung in lediglich hochentzündlich veränderte Gewebe, wie sie z. B. bei bakteriellen oder viralen Infektionen vorkommen, vorgesehen sind. Das bedeutet, dass tumorreaktive Effektor-T-Zellen, selbst wenn sie in höherer Zahl im Körper vorkommen, häufig keine effektive Tumorkontrolle ausüben können. Daher ist eine entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche Tumorummuntherapie die Sicherstellung der T-Zelleinwanderung in das Tumorgewebe. Tatsächlich ist die Menge der in das Tumorgewebe eingewanderten Effektor-T-Zellen ein Hauptprognosekriterium für viele Tumore.

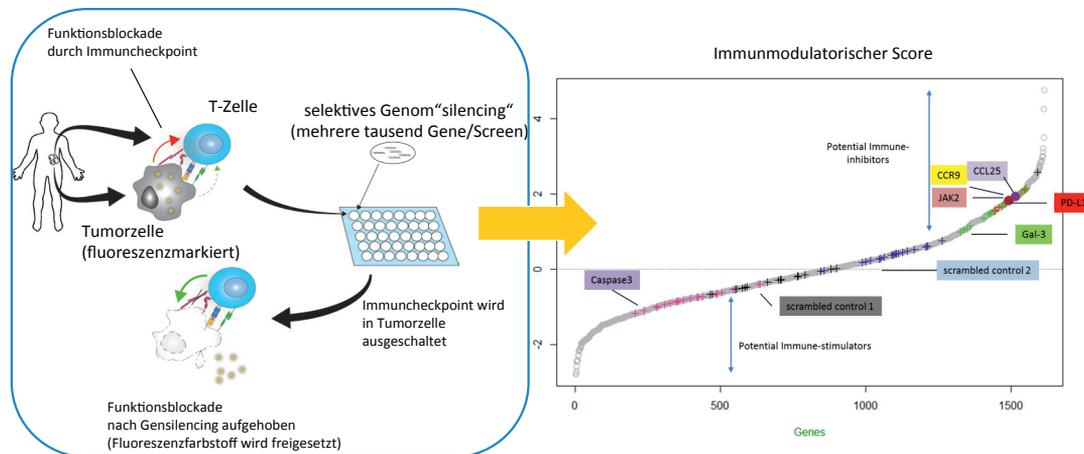
Solange es keine Möglichkeit gibt, die Homingrezeptorausstattung der T-Zellen zu verändern, bleibt hierfür nur das Blutgefäßendothel als Ansatzpunkt. Endothelzellen kleiden alle Blutgefäße nach innen aus und bilden die Interaktionsfläche mit transmigrierenden Immunzellen. Sie bilden je nach dem Grad ihrer entzündlichen Verän-

Effektor T-Zellfunktion im Tumor (Darmkrebs)



5 Prognostische Relevanz der T-Zellfunktion in Tumorgewebe. In einer Studie an 102 Darmkrebspazienten wurde die funktionelle Aktivität tumorspezifischer Effektor T-Zellen im Tumorgewebe zum Zeitpunkt der chirurgischen Tumoresektion anhand ihrer TNF-alpha Sekretion gemessen. Die Patienten wurden anschließend für bis zu 10 Jahre nachverfolgt. Dargestellt sind die Überlebensraten der Patienten nach der Stärke der tumorspezifischen T-Zellaktivität im Tumor. Die Patienten wurden hierzu in Quartilen gruppiert.

Hochdurchsatzverfahren zur Identifikation neuer Immuncheckpoints; Testprinzip



6 Links: Prinzip der Hochdurchsatz-Identifikation von Immuncheckpoint-Molekülen. Tumorzellen werden mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert und in Hochdurchsatzplatten mit multiplen Reaktionsmulden kultiviert. In jeder einzelnen Mulde wird ein Gen des Tumorgenoms durch sog „silencing RNA“ stillgelegt. Anschließend werden tumorreaktive T-Zellen zu den Tumorzellen gegeben und anhand einer Hochdurchsatz-Fluoreszenzanalyse die Tumorzellzerstörung in jeder Mulde einzeln ermittelt. Auf diese Weise können innerhalb weniger Stunden mehrere Tausend Gene auf immunmodulatorische Wirkung getestet werden. Rechts: Immunmodulatorische Stärke einzelner Gene relativ zueinander dargestellt. Jeder Punkt repräsentiert ein Gen. Rechts oben sind die Gene mit hoher immunmodulatorischer Wirkung. Blaue und schwarze Kreuze repräsentieren Negativkontrollen, in denen keine Gene ausgeschaltet wurden. Rechts unten sind Gene dargestellt, deren Stilllegung zu einer Verschlechterung der Tumorzellzerstörung führt.

derung unterschiedliche Adhäsionsmoleküle, an denen die Homingrezeptoren der T-Zellen binden. Die Art und Stärke der entzündlichen Veränderung wird durch Fresszellen (Makrophagen) im Gewebe festgelegt, die wiederum auf entzündliche Signale aus ihrer unmittelbaren Umgebung reagieren. Tumorzellen können durch Botenstoffe die Aktivität der im Tumor liegenden Makrophagen so verändern, dass diese das Gefäßendothel zur Bildung von Adhäsionsmolekülen anregen, die selektiv Treg, nicht jedoch Effektor T-Zellen rekrutieren.

Um nun gezielt stärkere Entzündungsreaktionen in Tumorgefäßendothelien hervorzurufen, die ausreichen, um Effektor-T-Zellen anzulocken, haben wir Versuche mit äußerst niedrig dosierter Röntgenbestrahlung durchgeführt. In einem experimentellen Tiermodell, in dem trotz Applikation hoher Zahlen tumorreaktiver Effektor-T-Zellen keine Tumorabstoßung möglich war, führte diese Behandlung zu einer starken Einwanderung der Effektor-T-Zellen und einer kompletten Tumorabstoßung. Wir konnten zeigen, dass dies auf eine Veränderung der Makrophagenaktivität durch die Bestrahlung zurückgeführt werden konnte: Durch die Röntgenbestrahlung begannen die Fresszellen im Tumor Stickstoffmonoxid (NO) zu produzieren, welches direkt auf die benachbarten Endothelzellen einwirkte und eine ef-

fiziente Bildung der Adhäsionsmoleküle verursachte, die für die Effektor-T-Zellrekrutierung erforderlich waren. Wir konnten diese Effekte nun in ersten klinischen Studien an Patienten mit fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsen- oder Darmtumoren bestätigen. Die lokale Tumorbestrahlung könnte somit eine geeignete Zusatztherapie zur Verbesserung der Wirkung neuer Immuntherapien darstellen. Entsprechende Kombinationstherapien werden aktuell in vielen Zentren klinisch getestet.

3. Das „Immunmodulator“ der Tumore

Selbst wenn es gelingt, viele tumorreaktive Effektor-T-Zellen in Tumoren zu rekrutieren, ist deren therapeutischer Nutzen letztlich nicht von ihrer bloßen Anwesenheit, sondern von ihrer Funktion im Tumorgewebe abhängig. Wir konnten anhand von Studien an Darmkrebspatienten nachweisen, dass lediglich eine kleine Minderheit von ca. 0.1–1% der im Tumor vorhandenen Effektor-T-Zellen dort auch tatsächlich eine Funktion ausüben und dass nur diese kleine Fraktion eine prognostische Bedeutung für den Patienten besitzt [5]. Trotz z. T. starker T-Zelleinwanderung weisen die Tumoren vieler Patienten gar keine T-Zell-

aktivität auf. Die geringe T-Zellfunktion liegt an der Produktion von Immuncheckpointmolekülen, wie PDL1, durch Tumorzellen. Diese besitzen die Aufgabe, gesunde Körperzellen vor einer Autoimmun-attacke zu schützen. Wir haben uns die Frage gestellt, ob es neben PDL1 noch andere, bisher nicht bekannte Immuncheckpointmoleküle geben könnte, die von Tumoren genutzt werden, um der immunologischen Erkennung durch Tumor-spezifische T-Lymphozyten zu entgehen. Dies könnte – neben den unter 1 und 2 erläuterten Barrieren – ergänzend erklären, warum die therapeutische PD1/PDL1 Blockade nicht immer wirksam ist. Bei Kenntnis weiterer „Checkpoints“ könnten mehr Patienten von der Entwicklung blockierender Medikamente gegen neue Immuncheckpointmoleküle profitieren.

Um diese Frage systematisch zu klären, haben wir ein genomweites Hochdurchsatztestverfahren entwickelt, das es erlaubt, die Wirkung jedes Gens in einer Tumorzelle im Hinblick auf seine Wirkung auf die Immunresistenz gegenüber einer T-Zell-attacke zu überprüfen [6]. Mithilfe dieses neuartigen Testverfahrens konnten wir erstmals auf breiter Ebene die Gesamtheit der potentiellen Immuncheckpointmoleküle – quasi das „Immunmodulator“ von Tumoren in verschiedenen Tumorarten untersuchen. Wir waren überrascht über die Vielzahl unterschiedlicher Gene, die von

Tumorzellen zur Immunblockade eingesetzt werden und über die Vielzahl an unterschiedlichen Signalwegen, mit denen Effektor-T-Zellen durch diese inhibiert wurden. Unsere Daten deuten auf die Möglichkeit hin, dass unterschiedliche Tumorarten unterschiedliche Immuncheckpoints zur Immunsuppression bevorzugen. Diese neuen Untersuchungen liefern interessante molekulare Ansätze für die personalisierte Tumorimmuntherapie. Sie ermöglichen zum einen die Weiterentwicklung der medikamentösen Immuntherapie beispielsweise durch Blockieren von weiteren, bislang wenig erforschten Checkpointmolekülen. Zum anderen können Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen die Chancen der „adoptiven T-Zelltherapie“ verbessern – sowohl im Hinblick auf die Vermehrung therapeutisch einsetzbarer Effektor-T-Zellen in der Petrischale als auch hinsichtlich der Funktion und Wirksamkeit dieser „in vitro“ vermehrten, Tumor-spezifischen Effektor-T-Zellen nach Übertragung in die Tumorpatienten (adoptiver Transfer). Die Entwicklung zelltherapeutischer Therapieansätze ist ein besonderer Schwerpunkt am Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI), der wir in Kooperation mit klinischen und pharmazeutischen Partnern nachgehen. Das RCI ist ein aus der BayImmune-Initiative des Freistaates Bayern hervorgegangenes Forschungsinstitut der Universität Regensburg, das die translationalen Stärken der Universität auf den Gebieten der personalisierten Immunmedizin – insbesondere von Tumoren, Transplantatabstoßungen und Autoimmunerkrankungen – bündelt und durch die Einrichtung mehrerer Lehrstühle ausbauen soll. Mittelfristig ist eine Überführung in die Leibnizgemeinschaft geplant.

Fazit

Therapieansätze, die das Immunsystem zur Tumorbekämpfung nutzen, stellen im Zusammenspiel mit der chirurgischen und der durch Chemotherapie erzielten zytotoxischen Tumorreduktion eine neue Säule in der Krebsmedizin dar, die nicht nur bisher untherapierbare Tumore zurückdrängen, sondern sie auch über längere Zeit kontrollieren kann. Zentrale Strategien, wie die adaptive Zelltherapie mit tumorspezifischen T-Zellen und die Immuncheckpoint-Blockade, greifen an verschiedenen kritischen Punkten der Immunreaktion gegen Tumore ein: Die erstere erhöht die Frequenz tumorspezifischer T-Zellen, während die letztere ihre Aktivität im Tumor erhöht. Eine weitere kritische Hürde, die effiziente Rekrutierung tumorreaktiver T-Zellen in das Tumorgewebe, wird derzeit noch nicht systematisch therapeutisch angegangen. Die lokale niedrig-dosierte Röntgenbestrahlung ist ein Ansatz, um dieses Problem zu überwinden. Das Regensburger Zentrum für Interventionelle Immunologie betreibt Forschungsprojekte zur Weiterentwicklung aller drei Therapieansätze.

Literatur:

Markus Feuerer, Philipp Beckhove, Lianhua Bai, Ernst Solomayer, Gunter Bastert, Ingo Diel, Claudia Pedain, Michael Oborniedermayr, Volker Schirmacher, Viktor Umansky. Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nature Medicine* 7 (2001), S. 452–458.

Christoph Domschke, Yingzi Ge, Helga Bernhardt, Stefan Schott, Siegrid Keim, Simone Juenger, Mariana Bucur, Lisa Mayer, Marko Blumenstein, Joachim Rom, Jürgen Heil, Christoph Sohn, Andreas

Schneeweiss, Philipp Beckhove P*, Florian Schuetz. Long-term survival after adoptive bone marrow T cell therapy of advanced metastasized breast cancer: follow-up analysis of a clinical pilot trial. *Cancer Immunology, Immunotherapy* : CII. 62 (2013), S. 1053–1060.

Felix Klug, Hridayesh Prakash, Peter Huber, Tobias Seibel, Noemi Bender, Niels Halama, Christina Pflirschke, Ralf Voss, Carmen Timke, Ludmila Umansky, Kai Klapproth, Knut Schäkel, Natalio Garbi, Dirk Jäger, Jürgen Weitz, Hubertus Schmitz-Winnenthal, Günter Hämmerling, Philipp Beckhove. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell* 24/5 (2013), S. 589–602.

Christoph Reissfelder, Slava Stamova, Christina Gossman, Marion Braun, Andreas Bonertz, Uwe Walliczek, Mario Grimm, Nur Rahbari, Moritz Koch, Mari Saadati, Axel Benner, Markus Büchler, Dirk Jäger, Niels Halama, Khash Khazaie, Jürgen Weitz, Philipp Beckhove. Tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity determines colorectal cancer patient prognosis. *Journal of Clinical Investigation* 125 (2015), S. 739–751.

Nisit Khandelwal, Marco Breinig, Tobias Speck, Tillmann Michels, Christiane Kreutzer, Antonio Sorrentino, Ali Sharma, Ludmila Umansky, Heike Conrad, Isabell Poschke, Rienk Offringa, Rainer König, Holger Bernhard, Alexander Machlenkin, Michael Boutros, Philipp Beckhove. A high-throughput RNAi screen for the detection of immune checkpoint molecules that mediate tumor resistance to cytotoxic T lymphocytes. *EMBO Molecular Medicine* 7 (2015), S. 450–463.



© Universität Regensburg

Prof. Dr. med. Philipp Beckhove, geb. 1969 in Freiburg i. Br. 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 Arbeitsgruppe zum Thema T-Zellbasierte Tumorimmunität am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ). Mitglied des DFG-Sonderforschungsbereichs 938 mit den Schwerpunkten der Immuntherapie des kolorektalen Karzinoms, Leitung der Forschungsabteilung „Translationale Immunologie“ am DKFZ und des gemeinsamen „DKFZ-Bayer Immuntherapielabors“. Seit 2015 Inhaber des Lehrstuhls für Interventionelle Immunologie der Universität Regensburg und geschäftsführender Direktor des RCI.

Forschungsschwerpunkte: Regulation spontaner T-Zellantworten gegen Tumore, Tumorimmuntherapie.