

## ICD – Die Induktion des immunogenen Zelltods

Forschung heißt,  
Antworten auf Fragen zu finden.



# Inhalt

2	<b>Vorwort</b>
	Meilenstein Immuntherapie
4	<b>Zielgerichtet gegen Krebs ohne gravierende Nebenwirkungen</b>
6	Patientenbericht: Laura Nuttall, UK <b>“Being positive is a treatment in itself”</b>
8	Zur Diskussion der Leitlinien <b>Interessenskonflikte in der Onkologie</b>
10	Qualitätssicherung der Impfstoffherstellung <b>Konstanz auf höchstem Niveau</b>
12	Stefaan van Gool – Wissenschaftlicher Diskurs <b>Der Tumor als dynamischer Prozess</b>
	<b>ICD – Die Induktion des immunogenen Zelltods</b>
18	Prof. Dr. rer. nat. Volker Schirmmacher <b>Langfristig schützende Anti-Tumor-Immunität durch die Impfung gegen Krebs</b>
20	<b>Publikationen 2020</b>
21	<b>German Medical Award 2020</b>

VORWORT

## Liebe Leserinnen, liebe Leser,



dieses denkwürdige Jahr, in dem die gesamte Menschheit mit den Auswirkungen der Corona-Pandemie zu kämpfen hatte, war auch für uns herausfordernd und wechselhaft. Die immunologischen Therapieoptionen, die wir im IOZK entwickelt haben, stoßen weltweit auf wachsendes Interesse, und so verzeichneten wir im Januar und Februar 2020 das höchste Patientenaufkommen bislang. Im März ließ diese Entwicklung abrupt nach, und auch jetzt während des Winter-Lockdowns schrecken aufgrund der Beschränkungen viele Menschen trotz ihrer akuten Krebserkrankung vor einer Reise zurück.

Wer nach Köln kam und kommt, wurde und wird von uns wie gewohnt behandelt, und wir versuchen, so gut es geht, bei allen Problemen mit Einreise, Tests, Unterkunft und Verpflegung behilflich zu sein. Intensiv haben wir an unserem Hygienekonzept gearbeitet, um unseren Patienten und Mitarbeitern größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten. Wir hoffen alle, uns auf die Herausforderung von Corona zukünftig noch besser einstellen zu können. Denn es wird immer deutlicher, dass diese Virusinfektion unser Leben noch längere Zeit behindern und begleiten wird.

Trotz der Herausforderungen durch die Pandemie lief unsere Arbeit normal weiter. Mitte 2020 erhielt unser neues GMP-Reinraumlabor von den Behörden die endgültige Zulassung gemäß den Vorschriften der Arzneimittelherstellung und der Tierseuchenerregerverordnung: Ein langer, intensiver Prozess, der mit der bislang größten Baumaßnahme im IOZK verbunden war, fand seinen erfolgreichen Abschluss. Das Labor verfügt über die neueste Reinraumtechnik und ermöglicht die Bewältigung der zunehmenden Nachfrage nach unserer personalisierten Tumortherapie. Zugleich wird es den stetig steigenden Anforderungen der arzneimittelgerechten Bearbeitung von Zelltherapeutika gerecht. Auf Basis der gesetzlichen Vorgaben bauten wir auch die Qualitätsabteilung des IOZK personell weiter aus.

Auch was die Forschung betrifft, dürfen wir auf ein erfolgreiches Jahr 2020 zurückblicken. So konnten Kollegen unseres Team mit einer Reihe von Publikationen die am IOZK gewonnen Erkenntnisse zur immunologischen Krebstherapie in den internationalen wissenschaftlichen Austausch einbringen. In dieser Consilium-Ausgabe gehen wir auf einige dieser Arbeiten näher ein. Darüber hinaus laufen unsere Grundlagenforschungen zu zellbasierten Therapien weiter. Wir werden zu gegebener Zeit davon berichten. Und auch in diesem Jahr wurden mehrere Studierende bei Experimenten unterstützt, die sie im Austausch mit unseren Experten am IOZK durchführen konnten. Die angehenden Mediziner, Biologen oder Biotechnologen forschten für ihre Bachelor-, Master- oder Diplomarbeiten und gelangten zu äußerst interessanten Ergebnissen.

Zum Abschluss eines ereignisreichen Jahres, freuen wir uns ganz besonders, dass unsere langjährige Arbeit im November von der Jury des German Medical Award honoriert wurde. Die renommierte Auszeichnung wird alljährlich für herausragende und fortschrittliche Patientenversorgung vergeben. Das IOZK erhielt den zweiten Preis in der Kategorie „Onkologie“.

Ohne Forschung kommt die Medizin nicht weiter, und gerade das innovative Feld der immunologischen Krebsbekämpfung ist auf neue Grundlagenerkenntnisse der Wissenschaft angewiesen. Forschung braucht Unterstützung, darum wurde die IOZK Stiftung ins Leben gerufen. Mit dieser Ausgabe möchten wir Einblick in unsere Arbeit geben und Sie ermutigen, uns bei der Förderung der Forschungsprojekte zu unterstützen, die den Kampf gegen den Krebs voranbringen.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr Dr. Wilfried Stücker

Geschäftsführer der IOZK Stiftung

## Zielgerichtet gegen Krebs ohne gravierende Nebenwirkungen

Immuntherapien zielen auf das Immunsystem des Patienten und somit auf die Selbstheilungskräfte des Körpers. Auch die Behandlungsform, die am IOZK in Köln durchgeführt wird, aktiviert das körpereigene Immunsystem gegen das Tumorzellwachstum.

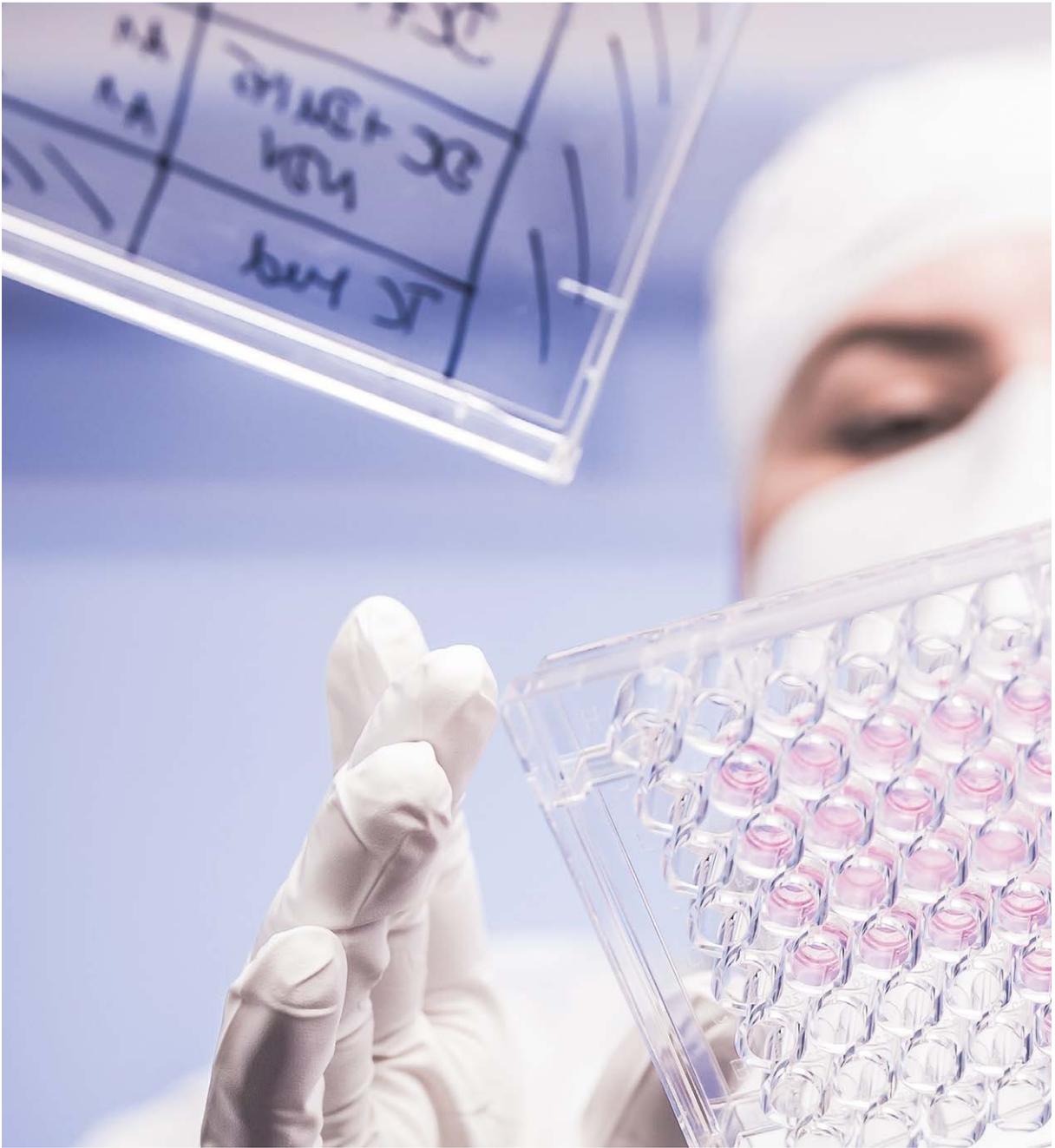
Dem IOZK gelang es – erstmalig in Europa – die amtliche Herstellungserlaubnis für einen patienteneigenen Tumorimpfstoff in Kombination mit Viren zu erhalten. Basis sind die Tumorbestandteile des Patienten, sie liefern die Informationen über den Tumor. Aus einer Blutprobe werden Vorläuferzellen im Labor isoliert und daraus körpereigene dendritische Zellen hergestellt. Sie informieren das Immunsystem über Bestandteile der Tumorzellen (Tumorantigene), nachdem sie mit Virus-infizierten Tumorantigenen beladen wurden. Das am IOZK eingesetzte Newcastle Disease Virus infiziert im Körper ausschließlich die Tumorzellen. Durch diese Art der Ansteckung kann das Immunsystem die Krebszellen von den gesunden Zellen unterscheiden und sie als „gefährlich“ einstufen, denn erst jetzt darf es eine Immunreaktion gegen die bisher als körpereigen angesehenen Tumorzellen starten. In der Regel werden zwei Impfzyklen mit dem Impfstoff IO-VAC® durchgeführt. Parallel können begleitend loko-regionale Hyperthermie-Verfahren das Tumorgewebe mit elektrischen Feldern stressen und eventuell eine Ganzkörperhyperthermie die Immunzellen verstärkt aktivieren. Bei dieser Behandlungsoption handelt es sich um eine personalisierte Therapie, d. h., sie wird auf die individuellen Voraussetzungen des Patienten und auf die aktuelle Tumorsituation abgestimmt. Wenn Tumorantigene im Körper vorhanden sind

und der Patient ein aktives Immunsystem besitzt, kann das Therapiekonzept bei allen soliden Krebsarten angewandt werden. Im Praxisalltag werden Patientinnen und Patienten mit soliden bösartigen Tumoren wie zum Beispiel mit Brustkrebs, Eierstock- und Gebärmutterkrebs behandelt, zum Spektrum zählen Patienten mit Bronchialkarzinomen, Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Leberkrebs, in der Urologie sind es Prostata-Tumore oder Nieren- bzw. Blasenkrebs. Ein weiterer Schwerpunkt umfasst die Neuroonkologie wie Hirntumore.

Die IOZK Immuntherapie kann zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer Krebserkrankung durchgeführt werden. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass im frühen Erkrankungsstadium die besten Langzeitergebnisse erzielt werden. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ist eine deutliche Verlangsamung der Erkrankung erkennbar. Das Gute an der Therapie ist, dass sie spezifisch wirkt – nur jene Zellstrukturen werden angegriffen, die auch angegriffen werden sollen. Es gibt keine schweren Nebenwirkungen wie bei Chemo- oder Strahlentherapien, außer in Einzelfällen ein leichter, grippler Infekt nach der Impfung.

Was an dieser Therapie zudem besonders ist: ein Teil der informierten Immunzellen wandert ins Knochenmark und bildet dort ein immunologisches Gedächtnis. Die Gedächtnis-T-Zellen können die Entwicklung von Metastasen verhindern, die häufig unentdeckt bleiben, und sorgen dadurch für eine nachhaltige Wirkung der polyspezifischen Immuntherapie.

Dr. Wilfried Stücker



PATIENTENBERICHT: LAURA NUTTALL, UK

## “Being positive is a treatment in itself”

Im Dezember 2018 erhielten wir als Familie die katastrophale Nachricht, dass unsere ansonsten gesunde 18-jährige Tochter Laura Hirntumore hatte. Diese Tumore, Glioblastome genannt, sind operabel, aber tödlich. In der Regel beträgt die Lebensprognose 3 bis 18 Monate. Wir waren am Boden zerstört. Doch nach dem ersten Schock begannen wir mit der Recherche. Wir wussten nichts über Hirntumore und es hieß, es gäbe kein Heilmittel. Wir suchten auf der ganzen Welt nach neuer Forschung oder Behandlung. Wir schlossen uns Social-Media-Gruppen mit gleichgesinnten Menschen an, die das gleiche Ziel verfolgten.

Im November 2018 wurden unserer sehr kranken Tochter die Tumore operativ entfernt, sie erhielt nun Radio- und Chemotherapie. Landesweit kümmerten wir uns um Zweitmeinungen, doch leider mussten wir feststellen, dass sich Großbritannien in Bezug auf Glioblastome noch im „dunklen Zeitalter“ befindet. Für Betroffene gibt es nur das 50 Jahre alte Heilmittel Schneiden, Brennen und Gift – Operieren, Strahlentherapie und Chemotherapie. Unserer Meinung nach musste es irgendwo auf der Welt jemanden geben, der nach Alternativen forscht. Mit der Prognose, wie sie unserer Tochter Laura gestellt worden war, würden wir alles in Betracht ziehen.

Im Juni 2019 stießen wir auf einen Artikel über eine deutsche Klinik namens IOZK in Köln. Hier experimentiert man mit einer neuen Form der Immuntherapie. Wir vertieften uns in die Webseite und informierten uns, vereinfacht ausgedrückt, über die individuelle Krebstherapie mit spezifischer Aktivierung des Immunsystems. Das war genau das, wonach wir gesucht hatten: eine maßgeschneiderte Behandlung, die darauf abzielt, den eigenen Körper dazu zu bringen, die

Krankheit zu bekämpfen und zur Selbstheilung beizutragen. Wir arrangierten sofort einen Besuch beim IOZK. Das Behandlungszentrum ist von außen ein unscheinbares Gebäude, aber innen bietet es eine moderne Ausrüstung und Laboratorien. Alle im Team sind sehr freundlich, insgesamt ist es eine angenehme Umgebung.

Wir trafen uns mit Stephaan Van Gool, der Lauras Fall sofort verstand und den Prozess detailliert erklärte. Sie würde monatlich für eine 1-stündige Behandlung über 5 Tage in die Klinik kommen. Die Behandlung basiert auf einem Impfstoff, bei dem Zellen kultiviert werden, die aus dem Blut des Patienten stammen. Er aktiviert die Lymphozyten und erzeugt eine Antwort des Immunsystems. Kombiniert wird die Behandlung mit Hyperthermie. Das alles machte für uns Sinn und wir verließen die Klinik erleichtert und mit einer positiven Stimmung. Endlich hatten wir das Gefühl, einen Ort gefunden zu haben, an dem man sich tatsächlich bemühte, uns zu helfen – mit einer neuen Perspektive und Herangehensweise. Laura begann ihre Behandlung im August 2019 und wir haben stets teilgenommen, bis zum Zeitpunkt von Covid-19. Lauras Entwicklung wurde genau überwacht, ihr Zustand ist bemerkenswert. Sie ist zu ihren Studien an der Universität zurückgekehrt und führt ein „normales“ und gesundes Leben. Letzten Monat hat sie sogar einen Fallschirmsprung unternommen!

Als Familie glauben wir, dass dies weitgehend auf die Therapie zurückzuführen ist, die sie am IOZK erhalten hat. Wir verstehen, dass das Glioblastom unheilbar ist, aber diese Behandlung ist wissenschaftlich sinnvoll und gibt uns Hoffnung. Sie hat dazu beigetragen, Lauras Prognose zu verbessern.



## Interessenskonflikte in der Onkologie

**Leitlinien sollen bei der objektiven Auswahl einer sicheren und wirksamen Krebstherapie helfen. Ihnen wird von Ärzten, Patienten und Versicherungen große Bedeutung beigemessen. Aber wie objektiv und verlässlich sind Leitlinien tatsächlich? In diesem Beitrag werden Interessenskonflikte diskutiert, die eine Unvoreingenommenheit der wissenschaftlichen Beurteilung beeinträchtigen können.**

Viele Krebsarten sind lebensbedrohlich und mit Standardverfahren nicht heilbar. Verständlicherweise suchen Tumorpatienten mit ihren Familien nach anderen Behandlungsmöglichkeiten, wobei sie dabei Gefahr laufen, Opfer unseriöser Praktiken zu werden. Von Seiten der konventionellen Onkologie existiert deshalb ein starkes Bedürfnis, sich gegen „unwissenschaftliche“ Heilverfahren abzugrenzen. Es gibt demgegenüber experimentelle und komplementäre Verfahren, die zum Teil seit Jahrzehnten erfolgreich Anwendung finden. Diese sind für viele Menschen heilsam und hilfreich, aber wissenschaftlich nicht oder nicht ausreichend untersucht. Dafür gibt es Gründe und es bedeutet nicht, dass die Konzepte grundsätzlich „unwissenschaftlich“ sind.

Auf Basis wissenschaftlicher Untersuchungen und Expertenmeinungen werden nach bestimmten Kriterien Leitlinien entwickelt, die eine „sichere“ Behandlung gewährleisten sollen. Behandlungen, die nicht in diesen Leitlinien erfasst sind, wird häufig mit Misstrauen oder Anfeindung begegnet. Auch die Erstattungsfähigkeit durch die privaten und gesetzlichen Versicherungen wird davon abhängig gemacht. Viele potenziell hilfreiche Therapieverfahren finden in diesen Leitlinien keine Berücksichtigung und werden undifferenziert abqualifiziert. Das bunte Spektrum der Krebstherapien wird auf diese

Weise willkürlich zu einem schwarz-weißen Bild reduziert: entweder wissenschaftlich oder „unwissenschaftlich“. Darunter leiden viele Patienten, die sich nicht in diesem „Entweder-oder“ wiederfinden, sondern in einer „Sowohl-als-auch“ Haltung. Oft trauen sie sich nicht einmal, ihrem Arzt zu offenbaren, dass sie auch alternative Methoden anwenden.

### Wie funktioniert der Arzneimittelmarkt in der Onkologie?

Arzneimittelentwicklung und -zulassung sind derart langwierig und teuer, dass sie heute nur noch von großen Konzernen finanziert werden können. Der Anteil industriell geförderter Forschung hat massiv zugenommen. Die Kosten werden refinanziert durch hohe Verkaufspreise: Entwicklungs- und Herstellungskosten werden an den Verbraucher weitergereicht. Jedes Unternehmen, das ein Arzneimittel auf den Markt gebracht hat, besitzt ein großes Interesse, dass dieses möglichst vielen Patienten verabreicht wird. Entsprechend nehmen die Ausgaben für Krebsmedikamente massiv zu, z. B. in der EU von €7.6 Mrd. (2005) auf €19.1 Mrd. (2014). Die Kosten neu zugelassener Krebsmedikamente sind so hoch, dass sie in keinem nachvollziehbaren Verhältnis zu ihrem oft bescheidenen Nutzen stehen.

### Interessenskonflikte in der Arzneimittelforschung und -zulassung.

Es geht um viel Geld und wir müssen diskutieren, inwieweit wirtschaftliche Interessen Forschungsergebnisse und Arzneimittelzulassung beeinflussen können. Viele der Krebsmedikamente, die 2015 und 2016 von der FDA (US-amerikanische Zulassungsbehörde) neu zugelassen wurden, hatten nur einen geringen Zusatznutzen gegenüber

bereits verfügbaren Präparaten. Eine systematische Analyse zum Einfluss von Industriefinanzierung auf die Ergebnisse von 574 Studien zur Chemotherapie zeigt, dass die Industriefinanzierung mit einem positiven Ergebnis für den Sponsor verbunden ist. Die Finanzierungsquellen wurden in den Veröffentlichungen nicht ausreichend offengelegt. Fast die Hälfte aller Studien zwischen 2014 und 2016, die zur Zulassung neuer Krebsmedikamente durch die EMA (Europäische Zulassungsbehörde) führten, muss als stark voreingenommen gelten. Viele randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien, die zwischen 2014 und 2018 zur Zulassung von Krebsmedikamenten durch die FDA führten, haben nur einen niedrigen Fragilitätsindex. Das bedeutet, dass die Verlässlichkeit der statistischen Studienergebnisse gering ist und die Zulassung auf fragiler Evidenz fußt. Die meisten Krebsmedikamente, die zwischen 2009 und 2013 von der EMA zugelassen wurden, hatten keinen Nutzen in Bezug auf Überleben oder Lebensqualität und nur marginale Verbesserungen im Vergleich zu bestehenden Behandlungsoptionen oder Placebo.

Die Zulassungsbehörden, die über eine Markteinführung entscheiden, finanzieren sich zu einem hohen Prozentsatz durch Gebühren von Pharmakonzernen. 65% des Budgets der FDA und 86% des Budgets der EMA wird durch Industriegebühren gedeckt. Das kann zu einem Interessenskonflikt führen. Darüber hinaus können auch individuelle Interessenskonflikte von Kommissionsmitgliedern die Arzneimittelzulassung beeinflussen.

### **Interessenskonflikte bei der Erstellung von Leitlinien**

Leitlinien werden als zuverlässig und vertrauenswürdig angesehen, obwohl sie durch wirtschaftliche Interessen und grundlegende konzeptionelle Limitierungen beeinflusst sein können. Eine Evaluation der vom National Comprehensive Cancer Network veröffentlichten Onkologie-Leitlinien ergab, dass 71,9% der Empfehlungen

auf schwacher Evidenz beruhten und 87,1% der Autoren Zahlungen von der Industrie erhielten. Finanzielle Interessenkonflikte sind nicht unbedingt offensichtlich und oft schwer zu erfassen. Der Inhalt herkömmlicher Richtlinien wird von einigen wenigen Meinungsführern dominiert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Interessenkonflikte haben. Laut einer wissenschaftlichen Untersuchung internationaler gynäkologischer Leitlinien empfehlen diese eine Chemotherapie auch bei Krankheiten, bei denen die Wirkung umstritten ist und die Empfehlungen auf dürftigen Belegen beruhen. Die medizinischen Fachgesellschaften sind vermutlich wenig geneigt, von Behandlungsformen abzuraten, die für ihre Mitglieder besonders profitabel sind.

### **Fazit**

**Die Unterscheidung zwischen wissenschaftlichen, „sicheren“ Krebstherapien einerseits und „unwissenschaftlichen“ Methoden andererseits ist willkürlich und orientiert sich nicht an den Bedürfnissen der Patienten. Wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise und die daraus abgeleiteten Leitlinien bieten viel weniger Sicherheit als Anwendern und Patienten suggeriert wird. Interessenskonflikte sollten aus unserer Sicht besser kenntlich gemacht werden und stärker bei der Interpretation von Studien bzw. Leitlinien berücksichtigt werden. Leitlinien sollten nicht als zentraler Maßstab für die Kostenerstattung herangezogen werden. Die Kostenerstattung sollte nicht primär von klinischen Studien, sondern von der wissenschaftlichen Begründbarkeit einer Methode abhängig gemacht werden, im Sinne einer „science-based medicine“. Methodenpluralität in Forschung und Anwendung sollte im Sinne der Patienten gefördert werden. Die Lebensqualität und der Wille der Patienten sollten bei therapeutischen Entscheidungen stärker berücksichtigt werden.**

Quellenliteratur über den Verfasser:  
Dr. med. Tobias Sprenger, E-mail: sprenger@iozk.de

## Konstanz auf höchstem Niveau

Der Impfstoff IO-Vac besteht aus patienteneigenen Zellen, die in Nährflüssigkeiten bei Körpertemperatur zum Wachsen gebracht und mit einem onkolytischen Virus kombiniert werden. Kein Wunder, dass der Herstellungsprozess im Labor besonderen Anforderungen genügen muss: die „Gute Herstellungspraxis“ ist dabei ein wichtiges Stichwort.

Das neue High-Tech-Labor des IOZK wurde Ende 2019 installiert, das Herzstück – der Reinraum mit den Werkbänken – erstreckt sich über 100 Quadratmeter. Dort müssen aseptische Bedingungen herrschen. Kein fremder Partikel darf in diese Umgebung gelangen, alles muss „klinisch rein“ sein – der Mensch, die Arbeitsgeräte, das Mobiliar, der ganze Raum.

Um höchste Qualität zu gewährleisten, greifen in der Praxis drei Regelwerke: das Arzneimittelgesetz, die Arzneimittelwirkstoff-Herstellungsverordnung und der GMP-Leitfaden. Sie bilden die Basis für die Handlungsleitlinien im Laborbetrieb. Das Arzneimittelgesetz kommt normalerweise bei großen Pharmafirmen zur Anwendung, die sich mit Wirkstoffen beschäftigen, die z. B. in Tablettenform produziert werden, die Herstellung erfolgt standardisiert und in großen Chargen. Demgegenüber steht der individualisierte Herstellungsprozess am IOZK. Der entscheidende Unterschied: Das Ausgangsmaterial stammt vom Patienten, es ist kein chemisch einheitliches Pulver, sondern menschliches Blut oder Tumorgewebe, verbunden mit den biologischen Prozessen, die damit zusammenhängen. Außerdem ist das Gewebe nicht in unendlichem Maße vorhanden und eine Wiederholung des Vorgangs ist nicht in jedem Fall möglich. Das stellt eine Herausforderung dar und setzt ein hohes Maß an fachlichem Wissen und Können voraus.

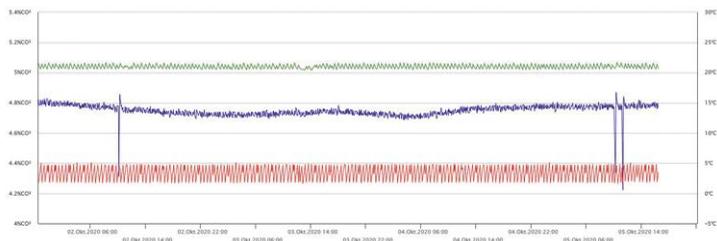
### GMP-Richtlinien und Monitoring

Das Regelwerk „Good Manufacturing Practice“ (kurz GMP) wurde 1962 von der amerikanischen FDA eingeführt, heute werden die Richtlinien, die der Qualitätssicherung bei der Produktion von Arzneimitteln dienen, durch internationale Gremien erstellt, beispielsweise durch die Europäische Union. Der aktuelle Leitfaden umfasst 9 Kapitel und 20 Abschnitte für Wirkstoffe, die Vorgaben sind streng und bis ins Detail geregelt.

Ein wichtiger Aspekt eines GMP-intakten Systems ist die Datenaufzeichnung und das Monitoring. Im IOZK-Reinraumlabor messen Sensoren kontinuierlich diverse Parameter wie die Temperatur in den Brutschränken, den CO<sub>2</sub> Gehalt in der Luft oder Partikel, die als Einflussgrößen ausgeschlossen werden müssen. Das mikrobiologische Monitoring kontrolliert und meldet z. B. mögliche Keime an der Werkbank. Was die Partikelmessung betrifft, wird hierfür Luft angesaugt und durch optische Sensoren geleitet, Laserstrahlen erzeugen eine Art Schattenwurf auf dem Sensor, wodurch Teilchen einer bestimmten Größe erkannt werden können. Sind es zu viele einer Art oder laufen Werte aus dem Ruder, dann warnt das System in einem mehrstufigen Prozess, das heißt, die Mitarbeiter können vorab einschreiten, um den Sollzustand wiederherzustellen.

**Seit Mitte 2020 ist das neue, energieeffiziente GMP-Labor des IOZK im Alltagsbetrieb, bis dato lief die Produktion störungsfrei – eine erfolgreiche Bestätigung der guten Arbeit und eine nachhaltige Motivation für das ganze Team.**

Andrea Riegel,  
Lars Dinges (Leiter der Qualitätsabteilung des IOZK)



Sensoren messen Parameter wie Temperatur oder Feuchtigkeit, die Werte werden zentral erfasst und über Monitore angezeigt. Die Ausschläge in Blau weisen z. B. auf das Öffnen eines Brutschranks hin.



STEFAN VAN GOOL – WISSENSCHAFTLICHER DISKURS

## Der Tumor als dynamischer Prozess



Stefaan Van Gool ist medizinischer Direktor der translationalen Onkologie am IOZK. Er baut auf über 25 Jahre Erfahrung in der klinischen Onkologie und der Tumorimmunologie sowie der damit verbundenen Grundlagenforschung. Über 150 Forschungsarbeiten hat er über die Beziehung zwischen Immunsystem und Krebs publiziert bzw. mitverfasst.

Die vergangenen 30 Jahre haben gezeigt, dass wir das Immunsystem gezielt gegen Krebszellen einsetzen und manipulieren können. Es gibt heute Anti-Tumor-Wirkstoffe und Behandlungen, die eine Immunstimulation zur Folge haben – ein Beispiel ist ein Virus, das eine Krebszelle infizieren und vernichten kann. Wir haben im Lauf der Zeit festgestellt, dass neben dieser onkolytischen Aktivität des Virus, die nachfolgende Immunisierung, die aufgrund der Abtötung der Tumorzellen stattfindet, ebenso wichtig ist. Dieser Vorgang wird immunogener Zelltod genannt (ICD).

Die besondere Bedeutung des immunogenen Zelltods ist bekannt, doch in Wirklichkeit tritt er sehr selten auf. Stirbt eine Zelle im Körper, dann kümmert sich das Immunsystem in der Regel nicht darum; das ist auch gut so, denn sonst würde der Körper in einer Minute explodieren, wenn das Immunsystem auf jede sterbende Zelle sofort reagieren würde. Demgegenüber ist der immunogene Zelltod eine Art von Zellsterben, bei dem das Immunsystem alarmiert und als Konsequenz eine Immunantwort ausgelöst wird. Eine Anti-Tumor-Strategie ist demzufolge, durch die Infektion der Tumorzellen mit einem onkologischen Virus, den immunogenen Zelltod gezielt zu induzieren.

- Die Grundlagenforschung kennt heute viele Arten des Zelltods.
- Eine Art des Zelltodes kann eine Immunreaktion gegen die Strukturen der verstorbenen Zellen auslösen, das ist der immunogene Zelltod (ICD).

Wir wissen, dass auch bestimmte Chemotherapeutika wie z. B. die Anthrazykline dazu fähig sind, eine Tumorzellabtötung auszulösen, die eine Immunreaktion gegen die abgetöteten Tumorzellen nach sich zieht. Es gibt Forschungsergebnisse darüber, dass eine entsprechend dosierte Strahlentherapie tatsächlich auch einen immunogenen Zelltod der Krebszelle auslöst. Als Folge beginnt das Immunsystem gegen den Tumor aktiv zu werden. In der klinischen Realität gibt es einige Studien, in denen die Strahlentherapie mit Checkpoint-Blocker-Antikörpern kombiniert wird. Mit der Strahlentherapie induziert man den immunogenen Zelltod und hofft, dass das Immunsystem stimuliert wird, sodass Immunzellen erzeugt werden, die gegen den Krebs kämpfen. Es ist das Bestreben, diese aktivierten antitumoralen juvenilen Immunzellen zu „lizenzieren“, um die Tumorzellen effektiv abzutöten.

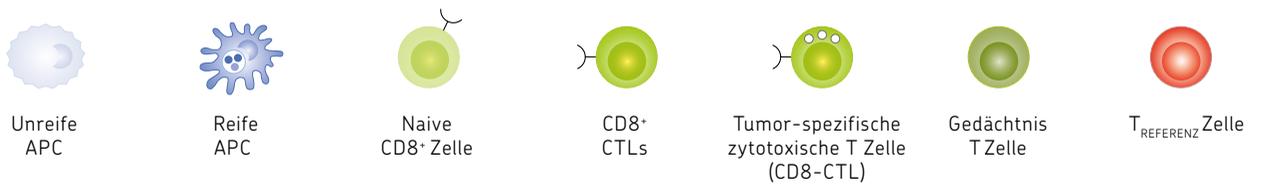
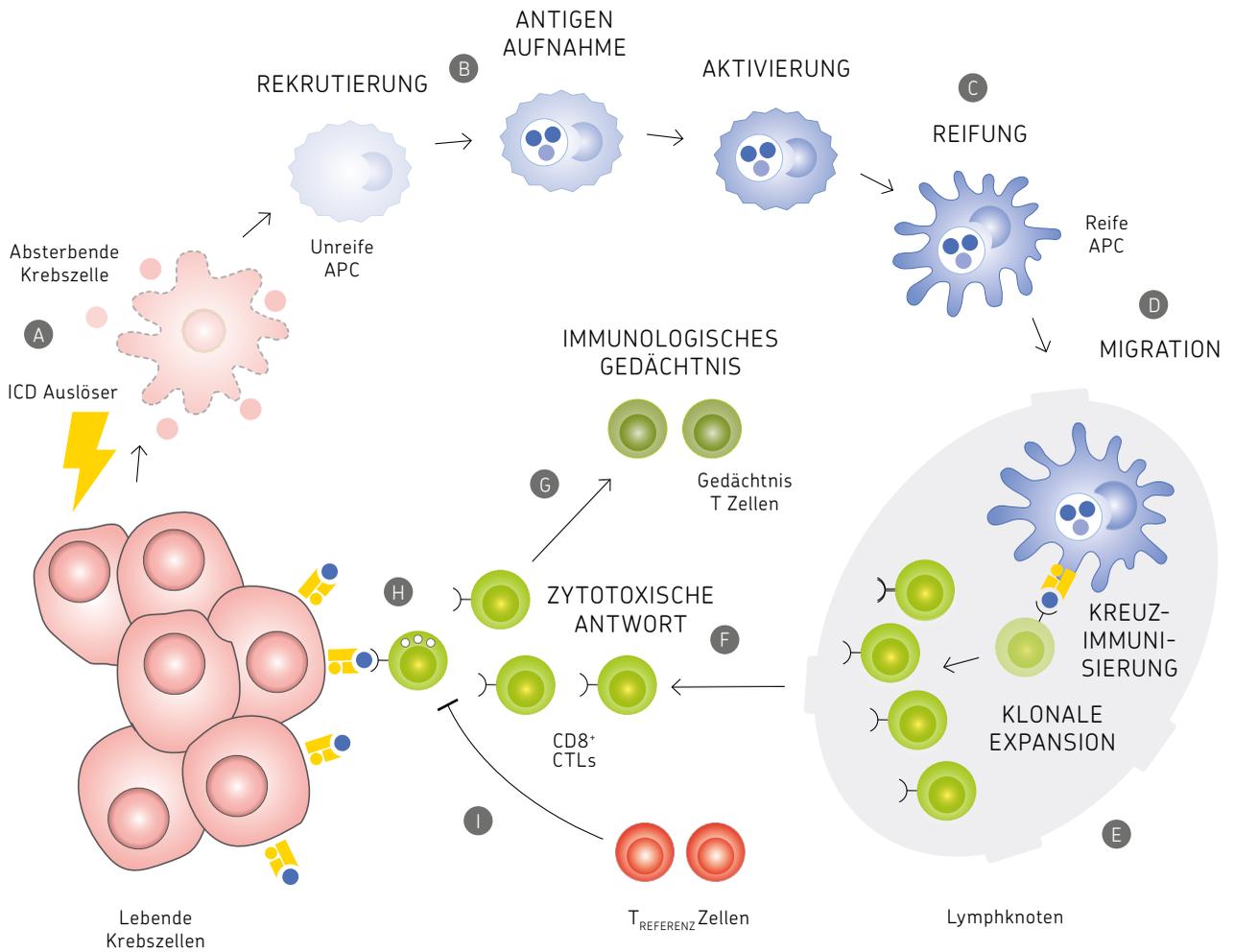
Wenn wir in der modernen Onkologie Patienten mit anti-tumoralen Strategien helfen können, dann nicht nur, weil Tumorzellen abgetötet werden, sondern weil das Immunsystem alarmiert wird. Wir sind heute fähig, eine Immunisierung zu induzieren und den Tumor zu reduzieren. Das onkolytische Virus, die Einleitung des immunogenen Zelltods und die Checkpoint-Blocker-Antikörper sind als Beispiel drei Elemente, die gemeinsam in der primären Behandlung die Prognose von Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in großen Teilen verbessern.

Stefaan Van Gool / Wilfried Stücker

**Konsensrichtlinien für die Definition, Erkennung und Interpretation des immunogenen Zelltods.**

**Die aktuelle internationale Publikation differiert den immunogenen Zelltod. In der Tumorthherapie ist er ein wichtiger Bestandteil, um gegen die Tumorzellen bzw. das Tumorzellwachstum eine zytotoxische tumorspezifische Immun-Reaktion hervorzurufen. Diese Reaktion kann das Tumorzellwachstum behindern. An den Konsensrichtlinien sind weltweit 80 Zentren beteiligt, die IOZK-Arbeitsgruppe leistet in diesem Rahmen einen Beitrag zur onkolytischen Virotherapie und zur loko-regionalen modulierten Elektrohypothermie.**

# ICD – Die Induktion des immunogenen Zelltods



Quelle: Galluzzi L, Vitale I, Warren S, et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020

**A** Die Induktion des immunogenen Zelltods (ICD) lässt die Krebszelle sterben.

**B** Hierbei werden Zellbestandteile der sterbenden Krebszelle von Antigenpräsentierenden Zellen zur späteren Präsentation aufgenommen.

**C** Diese Bestandteile aktivieren die Antigenpräsentierende Zelle bis sie sich in ein reifes Stadium entwickelt hat (Maturation).

**D** Während dieser Reifung wandert (migriert) die Antigenpräsentierende Zelle (dendritische Zelle) z. B. zum Lymphknoten (Migration).

**E** Im Lymphknoten bzw. in den lymphatischen Organen informiert die Antigenpräsentierende Zelle die naiven CD8+ T-Zellen, die sich durch diese Information zu zytotoxischen T-Lymphozyten CD8+CTLs entwickeln und sich dann klonal vermehren.

**F** Nach dem Verlassen des Lymphknotens suchen die CD8+ CTL die Tumorzellen auf, um diese zu zerstören.

**G** Es ist auch möglich, dass einige CD8+CTL zur Bildung eines immunologischen Gedächtnis beitragen können

**H** Die Tumorzellen können sich mit Hilfe von supprimierenden Faktoren gegen den „Angriff“ von CD8+CTL Zellen zur Wehr setzen. Siehe hierzu Seite 16 Nr. 7 und Seite 17 Punkt 7.

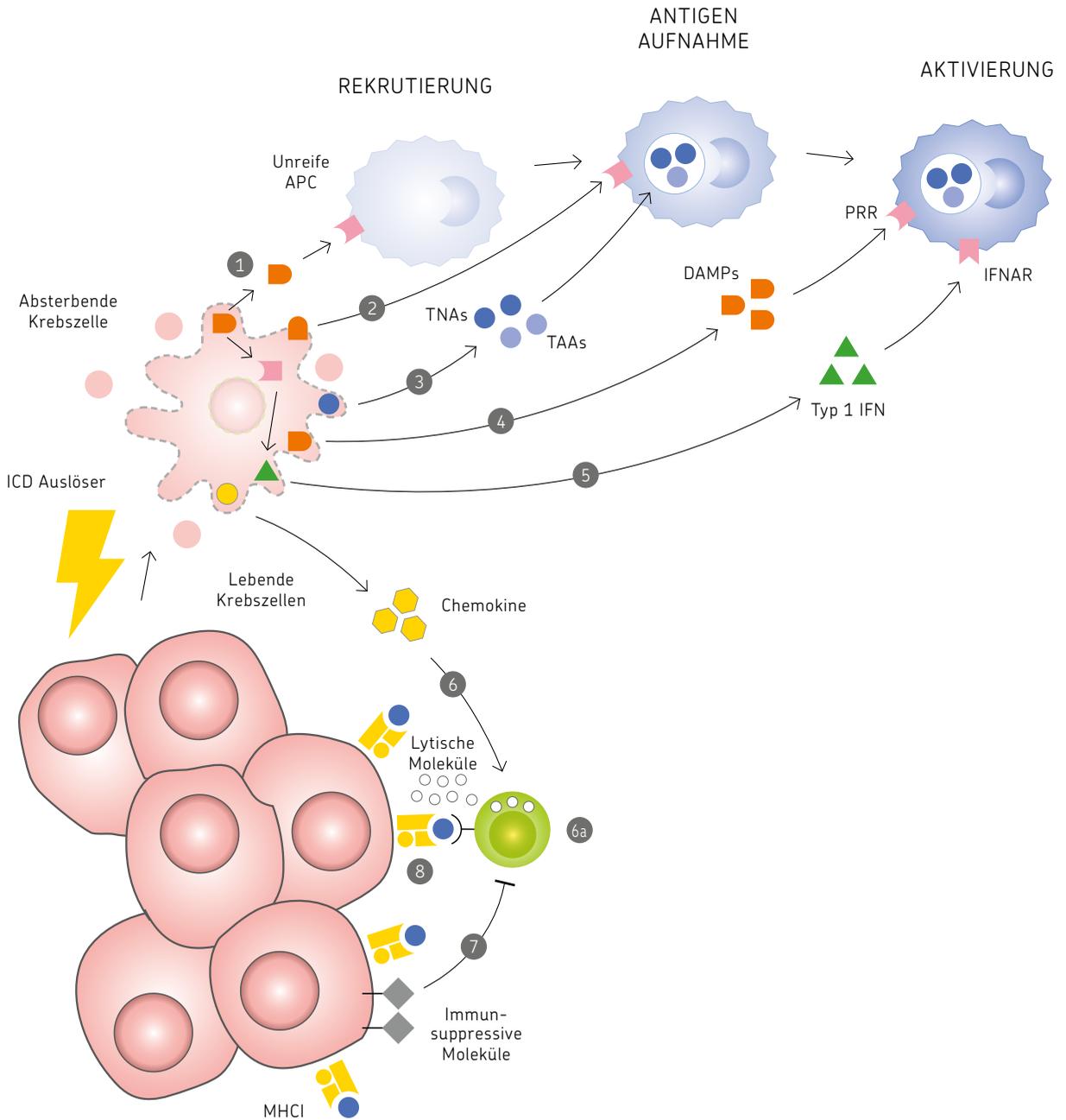
**I** Den angegriffenen Tumorzellen können dabei regulatorische T-Zellen (T-reg. Zellen) unterstützend zur Hilfe kommen.

Die Induktion des immunogenen Zelltods dient der späteren Präsentation der Tumorzellbestandteile und einer Immunreaktion gegen diese Tumorzellen.

Auch die Immunreaktion-  
unterdrückenden Faktoren müssen von Seiten der Tumorzellen beseitigt werden, so wie die Entwicklung und Funktion der regulatorischen T-Zellen behindert werden.

Erst unter Beachtung dieser Zusammenhänge hat das Immunsystem die Möglichkeit, ein Tumorwachstum zu behindern.

# ICD – Die Induktion des immunogenen Zelltods



1 2 Bei einer gewissen Art von Zellstress wird der immunogene Zelltod induziert. Hierbei werden Zellbestandteile freigesetzt, z. B. DAMPs\*. DAMPs werden von unreifen dendritischen Zellen (iDC) aufgenommen und aktivieren diese iDC.

3 Tumor-assoziierte Antigene (TAA) oder Tumor-Neo-Antigene (TNA) werden zusammen mit DAMPs aufgenommen. In dieser Kombination wird in der Antigen-präsentierenden

Zelle (APC) bzw. dendritischen Zelle (DC) eine Antigenpräsentation vorbereitet.

4 DAMPs docken an PRR\* an, damit die APC zusätzlich aktiviert wird.

5 Typ 1 Interferone (TYP 1 IFN\*) binden an IFNAR\* der Antigen-präsentierenden Zelle und aktivieren diese zusätzlich.

6 Bei der Induktion des immunogenen Zelltods werden auch Chemokine\* freigesetzt. Sie unterstützen Effektorzellen, z. B. tumorspezifische zytotoxische T-Zellen, im Auffinden von Zielzellen und in ihrer Funktion beim Zerstören von Tumorzellen.

6a Eine tumor-spezifische zytotoxische T-Zelle dockt über den MHC-Komplex an die Tumorzellen an und zerstört diese durch die Ausschüttung von lysierenden Molekülen.

7 Immun-suppressive Moleküle wie z. B. Interleukin 10 oder auch PD-L1 können eine Immunreaktion gegen eine Tumorzelle unterdrücken.

8 MHC\*1 oder MHC\*2 sind die Bindungsstellen, über die Immunzellen die Zellen einordnen können.

 \*DAMP  
(engl. *Damage-associated molecular pattern*) Schadensassoziierte molekulare Muster, auch als gefahr-assoziierte molekulare Muster bzw. Gefahrensignale oder Alarmin bekannt. Dies sind Wirtsbiomoleküle, die eine nichtinfektiöse Entzündungsreaktion auslösen und aufrechterhalten können.

 \*PRR:  
(engl. *Pattern Recognition Receptor*) Mustererkennungsrezeptoren – als Auslöser einer komplexen Signalkaskade sind die PRRs wesentlich an der Einleitung einer Immunantwort beteiligt.

 Immun-suppressive Moleküle (wie Interleukin 10 oder PD-L1) inhibieren eine zytotoxische Immunreaktion.

 \*IFN  
Interferone (von lateinisch *interferre*, ‚eingreifen‘, ‚sich einmischen‘) Dies sind Proteine, die eine immunstimulierende, vor allem antivirale und antitumorale Wirkung entfalten.

 \*IFNAR:  
Der Interferon- $\alpha/\beta$ -Rezeptor ist ein Rezeptor, der Typ 1-Interferone bindet. Die Interferonstimulation führt klassisch zu einer antiviralen Immunantwort.

 \*CHEMOKINE  
(Name abgeleitet aus *chemotaktische Zytokine*) Eine Gruppe der Zytokine, also kleine Signalproteine, die bei Zellen eine Wanderungsbewegung (Chemotaxis) auslösen. Chemokine spielen eine zentrale Rolle bei der Migration von Immunzellen im Gewebe und bei deren Auswanderung aus dem Blut. Manche Chemokine wirken zusätzlich aktivierend auf Immunzellen. Einige sind

zudem an der Organentwicklung und der Angiogenese (Entstehung neuer Blutgefäße) beteiligt. Ohne die durch Chemokine ausgelöste Zellwanderung könnte das Immunsystem nicht funktionieren.

 \*MHC:  
(engl. *major histocompatibility complex*) Der Haupthistokompatibilitätskomplex oder Hauptgewebeverträglichkeitskomplex umfasst eine Gruppe von

Genen, die Proteine codieren, welche für die Immunerkennung, die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) bei Transplantationen und für die immunologische Individualität wichtig sind. Damit Antigene von T-Lymphozyten erkannt werden können, müssen sie zuvor aufbereitet und auf die vom MHC codierten Klasse-I-Rezeptoren und Klasse-II-Rezeptoren, auf der Zelloberfläche präsentiert werden.

PROF. DR. RER. NAT. VOLKER SCHIRRMACHER

## Langfristig schützende Anti-Tumor-Immunität durch die Impfung gegen Krebs



Unser Immunsystem hat die Fähigkeit, zu lernen und das Gelernte als immunologisches Gedächtnis abzuspeichern. Damit ähnelt es dem Gehirn, das aus einem Netzwerk fest verankerter Nervenzellen besteht. Doch im Unterschied zum Gehirn besteht das Immunsystem aus frei beweglichen Zellen. Die Effekte einer in der Haut durchgeführten Impfung können sich daher über den ganzen Organismus ausbreiten und dadurch systemisch wirken.

### Der Impfstoff als Instruktor

Krebsimpfstoffe sollen das Immunsystem des Patienten über relevante Krebs-Zielstrukturen, sogenannte Tumorantigene (TA), instruieren, die von T-Zellen erkannt werden können und zu einer spezifischen Abwehrreaktion führen. Damit es dazu kommt, bedarf es zusätzlicher Komponenten, sogenannter Adjuvantien, die das natürliche Immun-Abwehrsystem aktivieren.

Über neueste Erkenntnisse zu diesem Thema habe ich kürzlich in einer internationalen Fachzeitschrift berichtet. Insbesondere wird dabei erklärt, wie Impfstoffe – wie das vom IOZK entwickelte Therapeutikum IO-VAC<sup>®</sup> – funktionieren.

Als Adjuvans wird in diesem Falle ein Vogelvirus (NDV) verwendet. Dessen molekulare Muster initiieren frühe entzündliche Abwehrreaktionen, die zur Aktivierung von TA-präsentierenden Dendritischen Zellen (DZ) führen. IO-VAC<sup>®</sup> besteht aus DZ, die mit TA beladen und durch NDV aktiviert werden. Der Impfstoff wird für jeden Patienten individuell hergestellt. Durch diesen Impfstoff werden im Patienten sowohl CD4+ Helferzellen, wie auch CD8+ zytotoxische Krebs-spezifische T Zellen aktiviert. Nach ein bis zwei Wochen klingt die Immunreaktion wieder ab und es bleiben nur noch Krebs-spezifische immunologische Gedächtniszellen übrig.

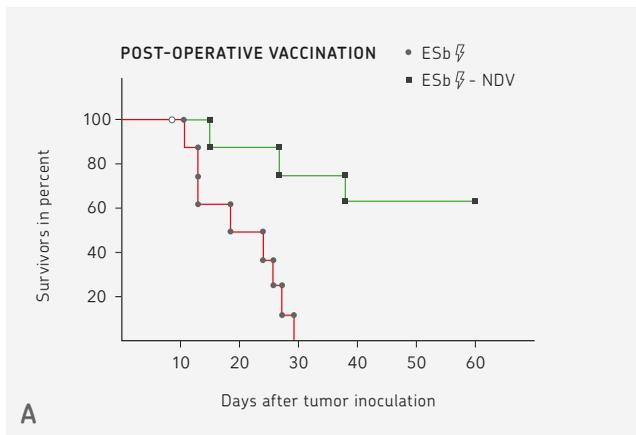
Die Abbildungen rechts zeigen drei Beispiele therapeutischer Effekte mit Impfstoffen, die durch Virusinfektion (NDV) modifiziert wurden.

### Signale für die Gedächtnis-T-Zellen

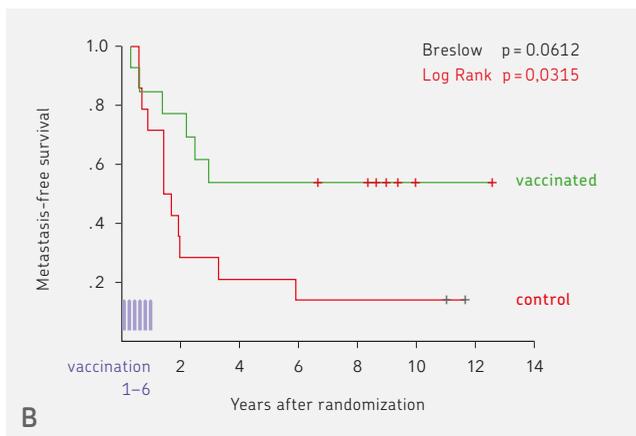
Eine Erklärung für die überlebensverlängernde Wirkung der Immuntherapie bietet die Gedächtnisfunktion des Immunsystems. Solche Effekte sind neu, da weder Chemo- noch Strahlentherapie sie erzeugen können. Die oben genannten spezifischen T-Zellen, die durch Impfung aktiviert wurden, verwandeln sich in Gedächtnis-T-Zellen. Diese finden in Lymphknoten und vor allem im Knochenmark, spezielle Nischen, die sie am Langzeit-Überleben erhalten.

Diese Nischen produzieren spezielle Zytokine (IL-7 und IL-15), die über entsprechende Rezeptoren der Gedächtniszellen Überlebenssignale vermitteln. Sobald die Gedächtniszellen im Körper Signale erhalten, dass sich irgendwo wieder Tumorantigene (TAs) ausbreiten, schwärmen sie aus ihren Nischen aus und attackieren den Feind, den sie ja bereits kennen.

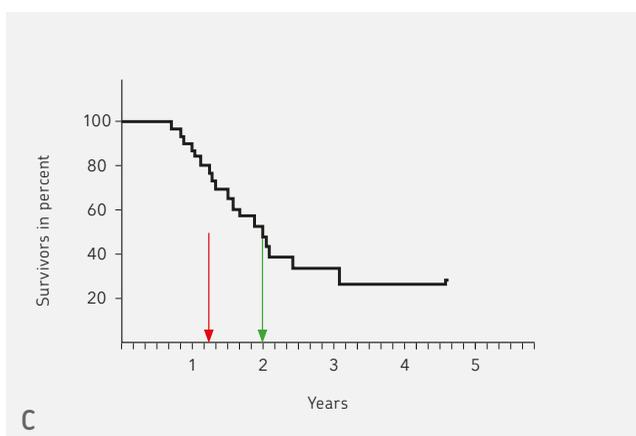
## Therapeutischer Effekte mit Impfstoffen, die durch Virusinfektion modifiziert wurden



Die Kurven aus Teil A zeigen Ergebnisse aus einem Maustumor-Modell (ESb). Die obere Kurve (grün) zeigt das post-operative Überleben nach Impfung mit der virusmodifizierten Vakzine (ESb-NDV). Die untere Kurve (rot) zeigt das post-operative Überleben nach Impfung mit einem entsprechenden Impfstoff ohne Virus (ESb). In der Gruppe, die mit Virus-modifizierten ESb-Zellen behandelt wurde, überlebten langfristig mehr als 50%. Dies zeigt die Bedeutung des NDV zur Gewinnung eines therapeutischen Effektes.



Die Kurven aus Teil B zeigen Ergebnisse einer randomisiert-kontrollierten Phase II/III klinischen Studie bei Dickdarmkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium (IV) nach Resektion von Lebermetastasen. Das Ziel war, zu testen, ob post-operative Impfung mit dem zu A homologen patienteneigenen Impfstoff (ATV-NDV) als eine tertiäre Präventionsmethode funktionieren könnte. Das war in der Tat der Fall. Die Kurven zeigen einen deutlichen und signifikanten Vorteil im metastasenfreien Überleben nach Impfung (grüne Kurve) im Vergleich zu Patienten ohne Impfung (rote Kurve).



Die Kurve aus Teil C zeigt das Überleben von 34 Patienten mit dem aggressiv wachsenden Hirntumor Glioblastom. Diese Patienten haben die Standardtherapie (Radiochemotherapie) in Kombination mit der Immuntherapie des IOZK bekommen. Der grüne Pfeil zeigt ein medianes Überleben von 23.4 Monaten an. Der linke rote Pfeil zeigt ein medianes Überleben von 14.6 Monaten bei vergleichbaren Patienten, die nur die Standardtherapie bekommen haben.

TRANSPARENZ

## Publikationen 2019/2020

30.08.2019 – Review: biomedicines (MDPI)

### **Breaking Therapy Resistance: An Update on Oncolytic Newcastle Disease Virus for Improvements of Cancer Therapy**

Volker Schirrmacher, Stefaan van Gool, Wilfried Stücker

13.01.2020 – Journal for ImmunoTherapy of Cancer (BMJ)

### **Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death**

Lorenzo Galluzzi, Ilio Vitale, Sarah Warren, Sandy Adjemian, Patrizia Agostinis, Aitziber Buqué Martínez, Timothy A Chan, George Coukos, Sandra Demaria, Eric Deutsch, Dobrin Draganov, Richard L Edelson, Silvia C Formenti, Jitka Fucikova, Lucia Gabriele, Udo S Gaigl, Sofia R Gameiro, Abhishek D Garg, Encouse Golden, Jian Han, Kevin J Harrington, Akseli Hemminki, James W Hodge, Dewan Md Sakib Hossain, Tim Illidge, Michael Karin, Howard L Kaufman, Oliver Kepp, Guido Kroemer, Juan Jose Lasarte, Sherene Loi, Michael T Lotze, Gwenola Manic, Taha Merghoub, Alan A Melcher, Karen L Mossman, Felipe Prosper, Øystein Rekdal, Maria Rescigno, Chiara Riganti, Antonella Sistigu, Mark J Smyth, Radek Spisek, John Stagg, Bryan E Strauss, Daolin Tang, Kazuki Tatsuno, Stefaan van Gool, Peter Vandena-beele, Takahiro Yamazaki, Dmitriy Zamarin, Laurence Zitvogel, Alessandra Cesano, Francesco Marincola

06.03.2020 – Review: biomedicines (MDPI)

### **New insights into mechanisms of long-term protective anti-tumor immunity induced by cancer vaccines modified by virus infection**

Volker Schirrmacher

16.03.2020 – Review: biomedicines (MDPI)

### **Cancer vaccines and oncolytic viruses exert profoundly lower side effects in cancer patients than other systemic therapies: a comparative Analysis**

Volker Schirrmacher

19.05.2020 – Article biomedicines (MDPI)

### **Addition of multimodal immunotherapy to combination treatment strategies for children with DIPG: a single institution experience**

Stefaan van Gool, Jennifer Makalowski, Erin R. Bonner, Oliver Feyen, Matthias P. Domogalla, Lothar Prix, Volker Schirrmacher, Javad Nazarian, Wilfried Stuecker

30.06.2020 – Position paper Expert Review of Anticancer Therapy (Taylor & Francis)

### **New insights into the immunobiology and dynamics of tumor–host interactions require adaptations of clinical studies**

Tobias Sprenger, Volker Schirrmacher, Wilfried Stücker, Stefaan van Gool

23.07.2020 – Viewpoint biomedicines (MDPI)

### **Evidence-based medicine in oncology: commercial versus patient benefit**

Volker Schirrmacher, Tobias Sprenger, Wilfried Stücker, Stefaan van Gool

22.11.2020 – Review biomedicines (MDPI)

### **Mitochondria at Work: New Insights into Regulation and Dysregulation of Cellular Energy Supply and Metabolism**

Volker Schirrmacher

05/2020 – Book chapter: Challenges and Solutions of Oncological Hyperthermia, ed. Andras Szasz (Camebridge Scholars Publishing)

### **Personalised medicine in Glioblastoma Multiforme**

Stefaan W. Van Gool, Jennifer Makalowski, Matthias P. Domogalla, Marija Marko, Oliver Feyen, Katharina Sprenger, Volker Schirrmacher, Wilfried Stücker

23.12.2020 – Article in Cancers 2021

### **Randomized Controlled Immunotherapy Clinical Trails for GBM Challenged**

Stefaan W. Van Gool, Jennifer Makalowski, Simon Fiore, Tobias Sprenger, Lothar Prix, Volker Schirrmacher, Wilfried Stücker

#### Stiftungsvermögen

Stand 01.01.2019

30.000 Euro

Mittelverwendung

22.000 Euro

Stand 31.12.2019

94.000 Euro

Zuwendungen

64.000 Euro

AUSZEICHNUNG

## German Medical Award 2020

**Dr. Wilfried Stücker wurde – stellvertretend für das IOZK – für herausragende Leistungen ausgezeichnet.**

**Der renommierte Preis geht an jene „Medizin-Trendsetter“, die sich in besonderer Weise darum verdient gemacht haben, dank medizinischer Innovationen Patienten besser zu versorgen. In der Kategorie Innovation – Onkologie wurde dem IOZK in Person von Dr. Stücker am 17. November 2020 der 2. Preis verliehen. Es ist eine öffentliche Anerkennung für die langjährige Arbeit im Bereich der Immun-Onkologie und für den innovativen Therapieansatz zugleich.**



PREISTRÄGER ONKOLOGIE  
MEDIZIN DER ZUKUNFT

„Dr. Stücker versucht im Rahmen seiner Therapie nicht von außen eine Substanz einzubringen, sondern die eigenen Körperabwehrkräfte zu stärken und zu aktivieren, um gegen das Tumorgewebe vorzugehen. Denn das ist körpereigenes Gewebe, was das Abwehrsystem nicht erkennt und bekämpft. Der Trick ist, mit einem Virus eine Art Impfung zu machen. Das Virus geht in das Tumorgewebe, der Körper erkennt es dadurch als fremd an und das Immunsystem bekämpft dann den eigenen Tumor – eine sehr elegante Methode“, so Prof. Dr. med. Matthias Keidel, Bad Neustadt, in seiner Laudatio. Dr. med. Christian Weißenberger aus Freiburg ergänzt: „Die Idee ist, dass man Viren einsetzt, um die körpereigene Abwehr zu optimieren, so dass sie alle Tumorzellen erwischt und das vor allem ein Leben lang.“

Der German Medical Award ist seit 2015 ein Fachpreis für die Medizin der Zukunft in Zusammenarbeit mit der Landeshauptstadt Düsseldorf unter Schirmherrschaft von Karl-Josef Laumann, Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW und mit Unterstützung der MEDICA Düsseldorf. Der Preis ist die führende und einzige Medizin-Auszeichnung in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

# IOZK STIFTUNG

IMMUN-ONKOLOGISCHE FORSCHUNG

[www.iozk-stiftung.org](http://www.iozk-stiftung.org)

Herausgeber:  
IOZK Stiftung gGmbH

Hohenstaufenring 30-32  
50674 Köln

Spendenkonto:  
Volksbank Köln Bonn  
IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16  
BIC: GENODED1BRS

Fotografie:  
Roland Baege, Andrea Riegel

Konzept und Design:  
Riegel + Reichenthaler

Köln, März 2021

