



Pressemitteilung

München, 26. Januar 2023

Impfviren, Immunzellen und Antikörper: neue Kombinations-Immuntherapie für Bauchspeicheldrüsenkrebs

Bauchspeicheldrüsenkrebs gehört zu den tödlichsten Tumorarten. Trotz aller Erfolge in der Krebsforschung gibt es bisher nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten. In vielen Ländern nimmt daher die Anzahl der Erkrankungen weiter zu. Der Bedarf an neuen, innovativen Therapiekonzepten ist somit hoch. Die Gruppe um Prof. Christine Engeland, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Universität Witten/Herdecke, arbeitet an der Entwicklung einer neuen Kombinations-Immuntherapie für das Pankreaskarzinom. Dabei kommen Impfviren, Immunzellen und Antikörper zum Einsatz. Das Projekt wurde von der Wilhelm Sander-Stiftung mit rund 175.000 Euro gefördert.

In Deutschland ist Bauchspeicheldrüsenkrebs aktuell die vierthäufigste Krebstodesursache. Weniger als zehn Prozent der Erkrankten leben noch fünf Jahre nach der Diagnosestellung. Der Tumor wird meist spät entdeckt und lässt sich dann auch mit modernen Krebstherapien kaum aufhalten.

In den letzten Jahren gab es für viele Krebsarten neuartige Behandlungsmöglichkeiten mit Hilfe der Tumor-Immuntherapie. Eine Form von Tumor-Immuntherapie ist die Therapie mithilfe sogenannten Immun-Checkpoint-Antikörper. Diese Antikörper lösen die Bremsen von Immunzellen, sodass die körpereigene Immunabwehr den Krebs bekämpfen kann. Bei einigen zuvor praktisch unheilbaren Erkrankungen, wie zum Beispiel schwarzem Hautkrebs, lässt sich mit diesen Antikörpern eine dauerhafte Tumorkontrolle erreichen.

Eine weitere neue Form der Immuntherapie sind CAR T-Zellen, eine speziell modifizierte Art von Immunzellen. Sie tragen ein Tumor-Erkennungs-Molekül auf ihrer Oberfläche und können somit Krebszellen erkennen und gezielt bekämpfen. Bei Patienten mit bestimmten Formen von Blutkrebs sind CAR T-Zellen hochwirksam.

Patient:innen mit Bauchspeicheldrüsenkrebs profitieren bisher jedoch nicht von diesen neuen Therapien. Außerdem sind die Immuntherapien häufig mit erheblichen, teilweise sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden.



Hier setzt die Arbeit des Teams um Prof. Engeland an. Mit Hilfe von Tumor-spezifischen Impfviren soll die Resistenz des Pankreaskarzinoms gegenüber diesen neuen Therapien durchbrochen werden. Die Tumor-Spezifität soll zudem die Sicherheit erhöhen, so dass gesunde Körperzellen nicht geschädigt werden.

Eine Voraussetzung für die Wirksamkeit der Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist das Vorhandensein Tumor-reaktiver Immunzellen. Die Gruppe von Prof. Engeland konnte zeigen, dass Masern-Impfviren eine Immunreaktion in Bauchspeicheldrüsenkrebs auslösen. Die Impfviren bewirken, dass mehr Immunzellen in den Tumor einströmen. Außerdem werden durch die Impfviren viele Gene aktiviert, die Immun-Reaktionen verstärken.

Eine Herausforderung bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs ist, dass der Tumor hemmende Signale an Immunzellen sendet. Um diese Signale auszuschalten, entwickelte das Forscherteam um Prof. Engeland neuartige Impfviren, die eine Bauanleitung für Immun-Checkpoint-Antikörper enthalten. Diese Impfviren bewirken, dass die Tumorzellen Immun-Checkpoint-Antikörper herstellen. So wird den immun-hemmenden Signalen des Tumors entgegengewirkt. Die Wirkung ist jedoch auf den Tumor begrenzt, so dass keine starken Nebenwirkungen auftreten.

In Maustumormodellen konnte die Kombination aus Impfviren und Immun-Checkpoint-Antikörpern den Bauchspeicheldrüsenkrebs für einige Zeit aufhalten, jedoch nicht dauerhaft heilen. Nach einiger Zeit sank die Anzahl aktivierter Immunzellen im Tumor.

Deshalb entwickelte das Forscherteam seinen Therapieansatz weiter. Zu den immunstimulierenden Masern-Impfviren kamen CAR T-Zellen hinzu. Außerdem wurden die Impfviren weiter verbessert, so dass sie eine noch stärkere, Tumor-spezifische Immunaktivierung vermitteln.

Bei einer solch komplexen Kombinationstherapie gibt es theoretisch eine unendlich große Anzahl möglicher Abfolgen und Dosierungs-Schemata. Das Team um Frau Prof. Engeland begann daher, mit Hilfe mathematischer Modelle Vorhersagen zu treffen, welche Schemata den größten Erfolg versprechen.

Die Gruppe um Prof. Engeland testet nun systematisch die Dosierungsschemata, welche das mathematische Modell als vielversprechend vorhergesagt hat. Zunächst erfolgen diese Untersuchungen in Zellkulturen von Bauchspeicheldrüsenkrebs- und Immunzellen sowie in Maustumormodellen. Das Ziel ist, ein Therapieschema zu identifizieren, das in Zukunft in klinischen Studien an Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs erprobt werden kann.

Die vielversprechenden Forschungsergebnisse der Gruppe um Prof. Engeland wurden in den renommierten Fachzeitschriften *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *Journal of Hematology and Oncology*, *ImmunoInformatics* und *Molecular Therapy - Oncolytics* und *Frontiers in Immunology* veröffentlicht.

(4677 Zeichen inkl. Leerzeichen)

*Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.



Wilhelm Sander-Stiftung: Partnerin innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt rund 175.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 270 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Stiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

www.wilhelm-sander-stiftung.de

Kontakt

Konstanze Adam
Wilhelm Sander-Stiftung
Vorstandsvorsitzender
Tel.: +49 (0) 89 544187-0
Fax: +49 (0) 89 544187-20
E-Mail: info@sanst.de

Wissenschaftliche Ansprechpartnerin

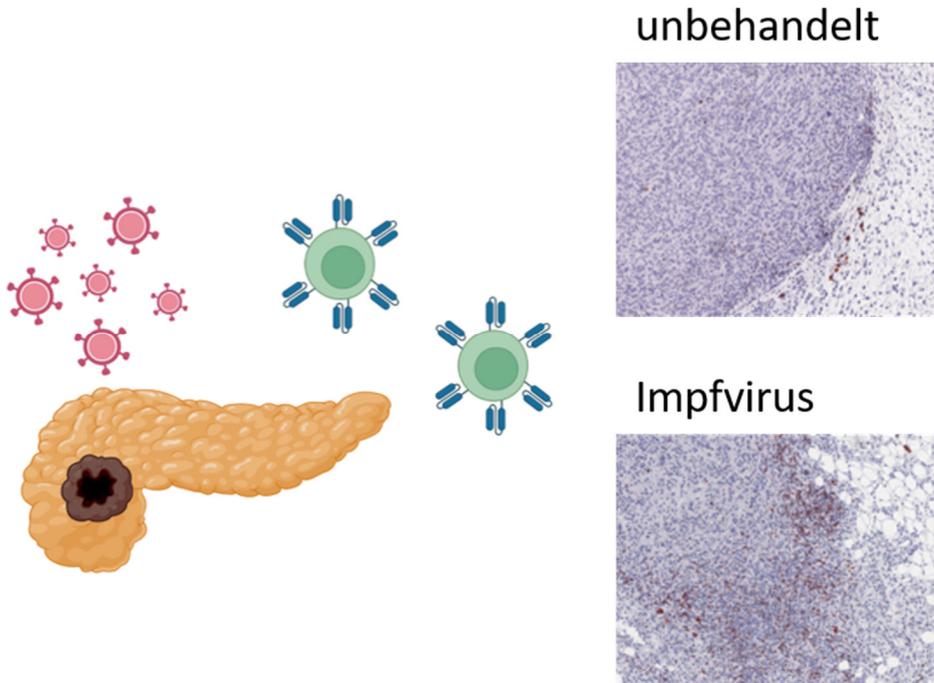
Prof. Dr. Dr. Christine E. Engeland
Professur für Experimentelle Virologie
Universität Witten/Herdecke
Stockumer Str. 10
58453 Witten
christine.engeland@uni-wh.de

Originalpublikationen

1. Gemma Pidelaserra-Martí, Christine E. Engeland. Mechanisms of measles virus oncolytic immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 56: 28-38 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.07.009>
2. Johannes P. W. Heidebuechel, Christine E. Engeland. Oncolytic viruses encoding bispecific T cell engagers: a blueprint for emerging immunovirotherapies. *J Hematol Oncol* 14: 63 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01075-5>
3. Ruta Veinalde, Gemma Pidelaserra-Martí, Coline Moulin, Lara M. Jeworowski, Linda Küther, Christian J. Buchholz, Dirk Jäger, Guy Ungerechts, and Christine E. Engeland, *Molecular Therapy Oncolytics*, Volume 24: 43-58 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.11.020>
4. Ruta Veinalde, Gemma Pidelaserra-Martí, Coline Moulin, Chin Leng Tan, Theresa E. Schäfer, Na Kang, Claudia R. Ball, Jonas Leichsenring, Albrecht Stenzinger, Lars Kaderali, Dirk Jäger, Guy Ungerechts, Christine E. Engeland (2023) Virotherapy combined with anti-PD-1 transiently reshapes the tumor immune environment and induces anti-tumor immunity in a preclinical PDAC model. *Front. Immunol.* 13:1096162 (2023). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1096162>

Abbildungen

Zur ausschließlichen Verwendung im Rahmen der Berichterstattung zu dieser Pressemitteilung. Hochauflösendes Bildmaterial lassen wir Ihnen gerne auf Anfrage zukommen: info@sanst.de



Bildunterschrift

Neue Behandlung gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs aus immun-aktivierenden Impfviren plus Immunzellen (links). Rechts: Die Impfviren bewirken, dass mehr Immunzellen (braun) in den Tumor gelangen.

Bildquelle

Links: Erstellt mit Biorender. Rechts: © Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg.