

Press release**Aventis Foundation****Joachim Pietzsch**

09/22/2023

<http://idw-online.de/en/news821141>Contests / awards
Biology, Chemistry, Medicine
transregional, national**aventis
foundation****Wie Hirntumore T-Zell-Patrouillen paralysieren – ein Life Sciences Bridge Award geht an Lukas Bunse**

Gehirntumorzellen schalten die Immunabwehr in ihrer Umgebung geschickt aus. Wie sie das tun, hat Dr. Dr. Lukas Bunse (35) am Beispiel bestimmter Gliome entdeckt. Schon während seiner Studienzeit hat er ein therapeutisches Vakzin mitentwickelt, das inzwischen die erste Phase der klinischen Prüfung bestanden hat. Mit seiner eigenen Forschungsgruppe entwickelt er jetzt eine Gentherapie mit patienteneigenen T-Zell-Rezeptoren gegen ein besonderes Antigen auf der Oberfläche von Hirntumoren. Um ihm den Weg zu einer unbefristeten Professur zu ebnen, zeichnet ihn die Aventis Foundation mit einem Life Sciences Bridge Award aus, der ihm heute Abend verliehen wird.

Bösartige Gehirntumore gehören zu den furchtbarsten Krebsarten. Sie stammen meist von Gliazellen ab, sind hochaggressiv, wegen ihrer diffusen Infiltration des Nervengewebes operativ schwer zugänglich und werden gegen Strahlen- und Chemotherapie schnell resistent. Bis heute sind sie trotz intensiver Forschung unheilbar. Auch Checkpoint-Inhibitoren, die die Schlagkraft der T-Zellen des Immunsystems gegen Tumorzellen stärken und bei anderen Krebsarten beachtliche Behandlungserfolge zeigen, richten gegen Gehirntumore bisher wenig aus. Das liegt vermutlich unter anderem daran, dass Hirntumorzellen die T-Zellen um sich herum paralysieren können. Wie sie das tun, hat Lukas Bunse am Beispiel bestimmter Gliome herausgefunden.

An diesen Gliomen erkranken vor allem junge Menschen. Sie werden durch eine Mutation ausgelöst, die im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) eine Aminosäure vertauscht. Diese Aminosäure liegt in der Bindungstasche des Enzyms für sein Substrat. Infolgedessen stellt es ein falsches Produkt her, das 2-Hydroxyglutarat (2-HG). Es wirkt als Onkometabolit, der gesunde Gliazellen dazu veranlasst, zu Krebszellen zu werden. Schon während seines Medizinstudiums war Lukas Bunse an der Entwicklung eines Impfstoffs gegen IDH1-mutierte Zellen beteiligt. Dieser Impfstoff ist in einer Phase-I-Studie inzwischen mit Erfolg auf seine Verträglichkeit und Immunogenität geprüft worden.

Im Zuge der präklinischen Impfstoffentwicklung war Bunse aufgefallen, dass sich im Tumorgewebe von Patienten mit IDH1-mutierten Gliomen deutlich weniger T-Zellen fanden als zu erwarten war. Den Grund dafür entdeckte er in jahrelanger Forschungsarbeit. Die Tumorzellen geben, möglicherweise auch um nicht selbst davon geschädigt zu werden, eine gewisse Menge 2-HG in den extrazellulären Raum ab. Die T-Zellen, die herbeigeschwärmt sind, um das Tumorstadium zu drosseln, nehmen einen Teil davon auf. Die importierten 2-HG-Moleküle lösen daraufhin in den T-Zellen eine Signalkaskade aus, die letztendlich zur Hemmung von Genen führt, die die T-Zelle ablesen muss, um im Kampf gegen den Tumor zu bestehen. Mit Hilfe des 2-HG, das sie entstehen lässt, schaffen sich die Gliomzellen also gleichzeitig eine Umgebung, die ihr Wachstum beschleunigt, weil sie sie der Kontrolle des Immunsystems weitgehend entzieht.

Als Clinician Scientist fungiert Lukas Bunse seit 2019 sowohl als neurologisch tätiger Arzt am Universitätsklinikum Mannheim als auch als Forschungsgruppenleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Mit dieser Gruppe ist er dabei, eine neue Form der Gentherapie gegen Glioblastome zu verwirklichen. „In der präklinischen

Entwicklung sind wir schon relativ gut vorangeschritten. Das Konstrukt wirkt.“ Glioblastome haben eine noch schlechtere Prognose als IDH-mutierte Gliome und betreffen vor allem Menschen im mittleren Lebensalter. Im Gegensatz zu Gliomen präsentieren sie keine IDH1-Mutation als Antigen auf ihrer Oberfläche, dafür aber Bruchstücke einiger im Übermaß produzierten Proteine. Bunse und sein Team haben einen Weg gefunden, patienteneigene T-Zellen extrakorporal mit Rezeptoren gegen einige dieser Proteine auszustatten, um sie anschließend dem Patienten wieder zuzuführen. Nun gilt es, diese Zellen nach den Regeln der Good Manufacturing Practice herzustellen, damit klinische Prüfungen vorbereitet werden können.

„Mit Ausdauer und Einfallsreichtum hat Lukas Bunse eine grundlegende Frage der Neuroimmunologie beantwortet. Als forschender Arzt ist er auf dem besten Weg, seine Erkenntnisse in Therapien zu übersetzen“, sagt Prof. Dr. Werner Müller-Esterl, Vorsitzender der Jury des Life Sciences Bridge Award. „Wir möchten ihm mit diesem Preis über die Brücke zu einer unbefristeten Professur helfen.“

Der Life Sciences Bridge Award ist einer der höchstdotierten Nachwuchspreise Deutschlands. Er wird jährlich an bis zu drei Preisträger:innen vergeben, die an deutschen Universitäten forschen. Sie erhalten jeweils 100.000 Euro. Zehn Prozent davon dürfen sie für persönliche Zwecke nutzen, der Rest ist der Finanzierung ihrer Forschung vorbehalten.

Die Aventis Foundation ist eine unabhängige, gemeinnützige Stiftung mit Sitz in Frankfurt am Main. Sie dient der Förderung von Kunst und Kultur sowie von Wissenschaft, Forschung und Lehre.

contact for scientific information:

Dr. med. Dr. rer. nat. Lukas Bunse
Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg
Gruppenleiter Zelltherapie
Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Gehirntumorimmunologie
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel. 0621-383-5934
Web: <https://www.dkfz.de/en/neuroimmunologie/Cell-Therapy-Team.html>

Original publication:

Bunse L, Pusch S, Bunse T et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite R-2- hydroxyglutarate. *Nature Medicine* 24, 1192–1203. (2018)
Platten M, Bunse L, Wick A et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* 592(7854): 463–468. (2021)



Dr. Dr. Lukas Bunse (Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg) wird von der Aventis Foundation heute Abend mit einem Life Sciences Bridge Award ausgezeichnet