

21.02.2018

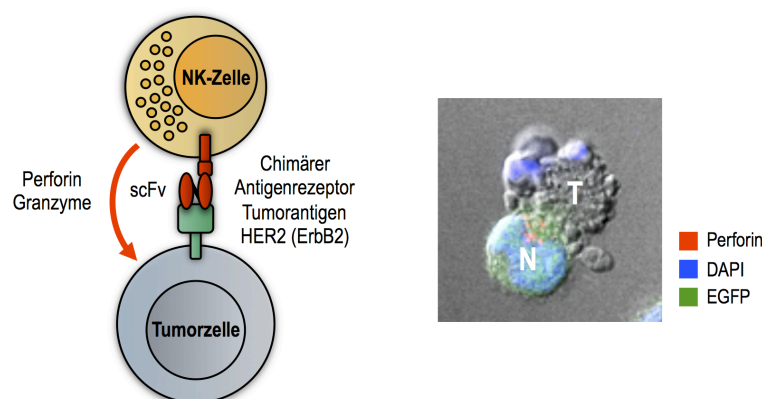
Erstmaliger Einsatz genmodifizierter natürlicher Killerzellen bei Hirntumorpatient

Am Hirntumorzentrum des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) am Universitätsklinikum Frankfurt wurde im Rahmen einer klinischen Phase-I-Studie vor Kurzem erstmalig ein Hirntumorpatient mit genmodifizierten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) behandelt. Das neuartige Zelltherapeutikum für die adoptive Immuntherapie wurde am Standort Frankfurt in einer langjährigen Kooperation zwischen dem Georg-Speyer-Haus und dem Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie entwickelt. Die Therapie mit sogenannten CAR-NK-Zellen wird derzeit am UCT im Rahmen der Studie CAR2BRAIN erprobt, finanziell unterstützt durch das LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie Frankfurt und das US-amerikanische Biotechnologie-Unternehmen NantKwest.

NK-Zellen sind spezielle Blutzellen des angeborenen Immunsystems und haben die Fähigkeit, bei bestimmten Zielzellen den Zelltod auszulösen. Die in der Studie untersuchten modifizierten Killerzellen tragen einen sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR), der das tumor-assoziierte Antigen HER2 (ErbB2) erkennt und damit die Zerstörung der Tumorzellen befördert. HER2 ist auf der Oberfläche vieler Tumorzellen zu finden und stellt daher ein ideales Angriffsziel für eine zelluläre Immuntherapie dar.

Im Rahmen der CAR2BRAIN-Studie werden Patienten behandelt, die ein HER2-positives Glioblastom – einen bösartigen Hirntumor – haben und sich einer Rezidiv-Operation unterziehen müssen. Die von der NK-Zelllinie NK-92 abgeleiteten CAR-NK-Zellen werden während der Operation in das Operationsgebiet injiziert. Dadurch sollen die trotz Operation zurückbleibenden Tumorzellen attackiert und das patienteneigene Immunsystem auf diese aufmerksam gemacht werden. Der erste Patient wurde am Universitätsklinikum Frankfurt vor zwei Wochen behandelt und hat die Operation und die Injektion der natürlichen Killerzellen gut überstanden. Weitere Patienten sollen in den nächsten Wochen folgen.

Die klinische Studie wird kooperativ an der Klinik für Neurochirurgie (Prof. Christian Senft) und dem Dr. Senckenbergischen Institut für Neuroonkologie (Dr. Michael Burger, Prof. Joachim Steinbach) unter Mitwirkung weiterer Partneereinrichtungen des Hirntumorzentrums durchgeführt. Studienleiter nach Arzneimittelgesetz ist Dr. Michael Burger.



Durch Bindung des chimären Antigenrezeptors über eine Antikörperdomäne (scFv) an das Antigen HER2 auf der Oberfläche von Tumorzellen werden genmodifizierte CAR-NK-Zellen spezifisch aktiviert und setzen zytotoxische Moleküle wie Perforin und Granzyme frei, die den regulierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzelle auslösen (schematische Darstellung links). Die mikroskopische Aufnahme rechts zeigt eine CAR-NK-Zelle (N;

markiert durch das fluoreszierende Markerprotein EGFP), die eine Tumorzelle (T) spezifisch abtötet. DAPI: Anfärbung des Zellkerns (Quelle: Georg-Speyer-Haus).

Die in der Studie weltweit erstmalig in Patienten eingesetzten NK-92/5.28.z Zellen wurden von einem Team von Grundlagenforschern unter Leitung von Prof. Winfried Wels am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt in enger Kooperation mit Prof. Torsten Tonn am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt entwickelt und werden für die klinische Studie am Institut für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin in komplexen Herstellungsprozessen unter Beachtung der strengen regulatorischen Vorgaben der zuständigen Aufsichtsbehörden als Arzneimittel hergestellt. Die der klinischen Studie vorausgegangenen präklinischen Untersuchungen wurden gemeinsam mit Wissenschaftlern vom Dr. Senckenbergischen Institut für Neuroonkologie und dem Edinger Institut durchgeführt, finanziert aus Mitteln des BMBF-geförderten Clusters für individualisierte Immunintervention (Ci3) (www.ci-3.de) und des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie (CGT) Frankfurt (www.cgt-frankfurt.de). Die klinische Studie ist zudem ein wichtiger Beitrag des Standorts zu den Aktivitäten des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (dtkk.dkfz.de/de/home).

Für weitere Informationen:

Felicitas Cremer
Presse & Öffentlichkeitsarbeit, Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT),
Universitätsklinikum Frankfurt
Telefon: (069) 6301-87335
E-Mail: felicitas.cremer@kgu.de
Web: www.uct-frankfurt.de

Stabsstelle Recht, Öffentlichkeits- und Pressearbeit
Universitätsklinikum Frankfurt
Telefon: (069) 6301-6444
E-Mail: Recht-Press@kgu.de
Web: www.kgu.de

Dr. med. Michael Burger
Dr. Senckenbergisches Institut für Neuroonkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Telefon: (069) 6301-87711
E-Mail: michael.burger@kgu.de
Web: www.kgu.de/kliniken-institute-zentren/einrichtungen-des-klinikums/kliniken/

Prof. Dr. Winfried Wels
Georg-Speyer-Haus, Institut für Tumorbiologie und experimentelle Therapie
Telefon: (069) 63395-188
E-Mail: wels@gsh.uni-frankfurt.de
Web: www.georg-speyer-haus.de

Prof. Dr. med. Torsten Tonn
DRK-Blutspendedienst
Telefon: (0351) 4450-8110
E-Mail: t.tonn@blutspende.de
Web: www.blutspende.de

Informationen zur Studie CAR2BRAIN:

www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00013333
clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03383978

Literatur zur präklinischen Charakterisierung von NK-92/5.28.z Zellen:

Zhang C, Burger MC, Jennewein L, Genßler S, Schönfeld K, Zeiner P, Hattingen E, Harter PN, Mittelbronn M, Tonn T, Steinbach JP, Wels WS. ErbB2/HER2-specific NK cells for targeted therapy of glioblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 108: djv375, 2016.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26640245

Schönfeld K, Sahm C, Zhang C, Naundorf S, Brendel C, Odendahl M, Nowakowska P, Bönig H, Köhl U, Kloess S, Köhler S, Holtgreve-Grez H, Jauch A, Schmidt M, Schubert R, Köhlcke K, Seifried E, Klingemann HG, Rieger MA, Tonn T, Grez M, Wels WS. Selective inhibition of tumor growth by clonal NK cells expressing an ErbB2/HER2-specific chimeric antigen receptor. *Mol. Ther.* 23: 330-338, 2015.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373520

Zhang C, Oberoi P, Oelsner S, Waldmann A, Lindner A, Tonn T, Wels WS. Chimeric antigen receptor-engineered NK-92 cells: An off-the-shelf cellular therapeutic for targeted elimination of cancer cells and induction of protective anti-tumor immunity. *Front. Immunol.* 8: 533, 2017.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28572802

Nowakowska P, Romanski A, Miller N, Odendahl M, Bönig H, Zhang C, Seifried E, Wels WS, Tonn T. Clinical grade manufacturing of genetically modified, CAR-expressing NK-92 cells for the treatment of ErbB2-positive malignancies. *Cancer Immunol. Immunother.* 67:25-38, 2018.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28879551

Über das Universitäre Centrum für Tumorerkrankungen

Das Universitäre Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) (www.uct-frankfurt.de) ist eine gemeinsame Institution des Universitätsklinikums und des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität und des Krankenhauses Nordwest. Es vernetzt die verschiedenen Fachdisziplinen in der onkologischen Diagnostik, Behandlung, Forschung und Ausbildung miteinander. Das UCT arbeitet auf Grundlage evidenzbasierter Leitlinien, fördert die Grundlagenforschung sowie die anwendungsbezogene Forschung, um Innovationen rasch in klinischen Studien zu evaluieren. Das UCT kooperiert eng mit umliegenden Forschungseinrichtungen, Krankenhäusern und Praxen im Großraum Frankfurt / Rhein-Main, um die bestmögliche heimatnahe Versorgung onkologischer Patienten zu gewährleisten. Die Deutsche Krebshilfe hat das UCT als eines von 14 deutschen Zentren als Onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet. Damit ist das UCT das einzige Onkologische Spitzenzentrum in ganz Hessen. Weitere Informationen über das UCT finden Sie unter www.uct-frankfurt.de.

Über das Universitätsklinikum Frankfurt

Das Universitätsklinikum Frankfurt (www.kgu.de), gegründet im Jahr 1914, zählt zu den führenden Hochschulkliniken Deutschlands. Es bietet seinen Patientinnen und Patienten eine bestmögliche medizinische Versorgung in 32 medizinischen Kliniken/Instituten. Der enge Bezug zur Wissenschaft – Klinikum und Fachbereich Medizin betreiben zusammen 20 Forschungsinstitute – sichert den Patientinnen und Patienten eine zeitnahe Umsetzung neuer Erkenntnisse in die therapeutische Praxis. Rund 1.500 stationäre und tagesklinische Betten stehen zur Verfügung. Zahlreiche Institute widmen sich medizinisch-wissenschaftlichen Spezialleistungen. Jährlich werden 51.000 stationäre und 227.000

ambulante Patientinnen und Patienten betreut. Besondere interdisziplinäre Kompetenz besitzt das Universitätsklinikum unter anderem auf den Gebieten der Neurowissenschaften, Onkologie und kardiovaskulären Medizin. Auch als Standort für Organ- und Knochenmarktransplantationen, Dialyse sowie der Herzchirurgie nimmt es besondere Aufgaben der überregionalen medizinischen Versorgung wahr. Neben der Herzchirurgie besteht beim Versorgungsauftrag nach dem Hessischen Krankenhausgesetz auch in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, der Dermatologie und der Kinder- und Jugendpsychiatrie ein Alleinstellungsmerkmal für die Region Frankfurt-Offenbach. Über 4.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (Vollkraftzahlen) kümmern sich rund um die Uhr um die Patientinnen und Patienten.

Über das Georg-Speyer-Haus

Die private Stiftung "Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus" (www.georg-speyer-haus.de) wurde 1904 eingerichtet. Es werden ausschließlich und unmittelbar gemeinnützige Zwecke verfolgt. Das heutige Institut für Tumorbiologie und experimentelle Therapie wird von der gemeinnützigen Stiftung Georg-Speyer-Haus getragen und von Prof. Dr. med. Florian Greten als Direktor geleitet. Das Georg-Speyer-Haus ist durch einen Kooperationsvertrag mit der Goethe-Universität Frankfurt verbunden und wird durch das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst und das Bundesministerium für Gesundheit finanziert. Es betreibt onkologisch ausgerichtete Forschung, mit dem Ziel, die molekularen und zellulären Grundlagen der Tumorentstehung zu verstehen. Aufbauend auf den daraus gewonnenen Erkenntnissen ist es ein vordringliches Anliegen des Instituts, neue therapeutische Konzepte und Strategien für diverse Tumorerkrankungen zu entwickeln. In enger Kooperation mit dem Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) und dem LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT) sowie als Mitglied des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) soll der Transfer in frühe Patientenstudien ermöglicht werden.

Über das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt (www.blutspende.de/ueber-uns/institute-einrichtungen/frankfurt/institut-frankfurt.php) ist Teil des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen. Es arbeitet eng mit dem Universitätsklinikum zusammen. Neben der routinemäßigen Versorgung der Krankenhäuser in sieben Bundesländern mit Blutpräparaten und transfusionsmedizinischen Dienstleistungen hat sich der Blutspendedienst auf die Entwicklung und Herstellung von Stammzellpräparaten und Zelltherapeutika spezialisiert. Seine Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet haben in den letzten Jahren zur Entwicklung mehrerer innovativer Zelltherapeutika geführt. Als größter Blutspendedienst in Deutschland entnimmt er zusammen mit seinen Tochtergesellschaften jährlich mehr als 1,1 Mio. Blutspenden und stellt daraus nahezu 1,5 Mio. Blutpräparate her. Er unterhält eine große Stammzellspenderdatei und agiert als Referenzlabor für HLA-Untersuchungen der „Deutschen Stiftung für Organtransplantation“ für den Bereich Deutschland Mitte. An 17 Standorten arbeiten mehr als 2.200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, um die transfusionsmedizinische Versorgung an 365 Tagen des Jahres rund um die Uhr sicherzustellen.