

Impfen gegen Hirntumore

Michael Platten

KKE Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie

Deutsches Krebsforschungszentrum

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen

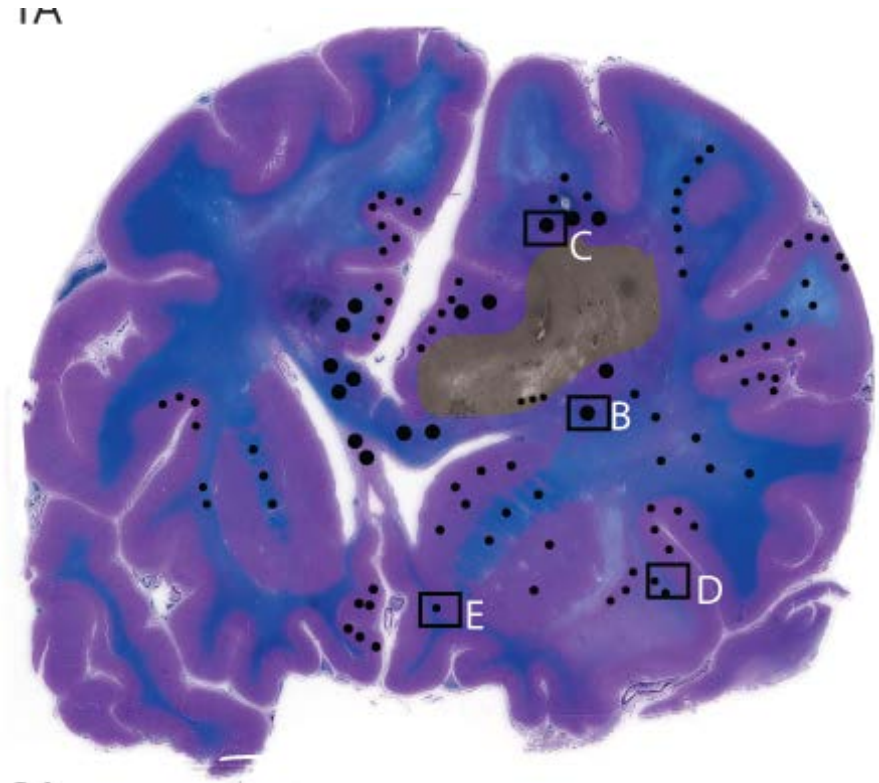
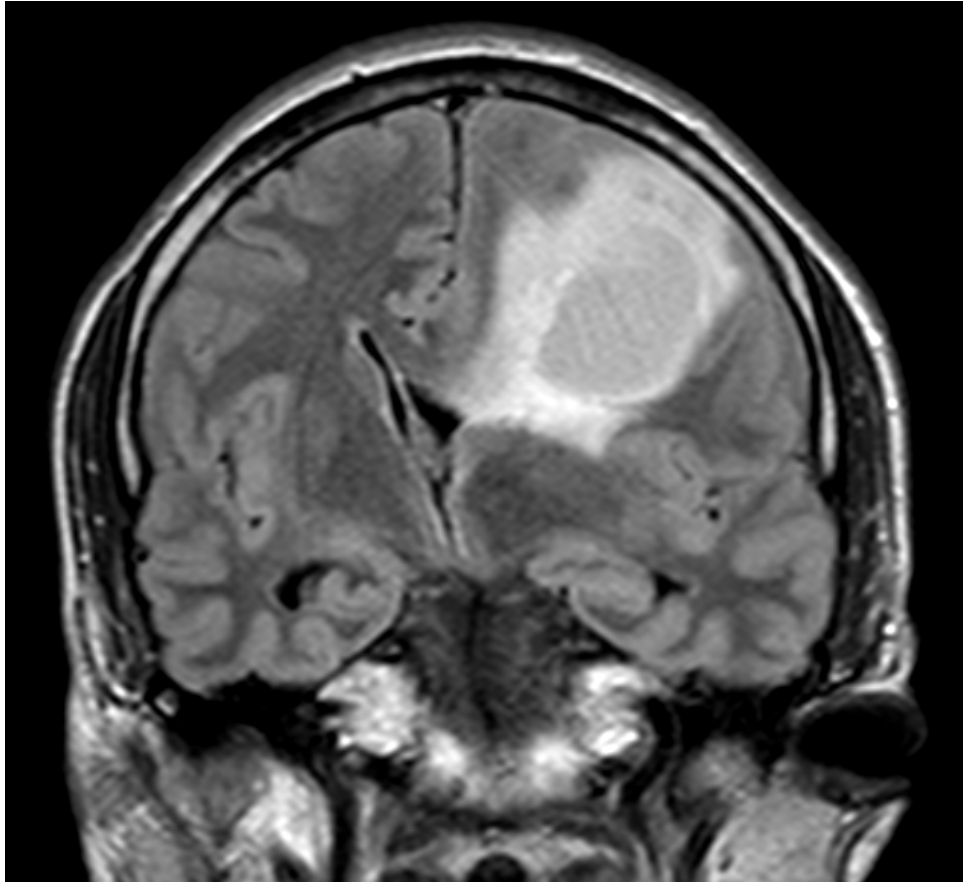
dkfz.

GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION



50 Years – Research for
A Life Without Cancer

Gliome – eine besondere Herausforderung

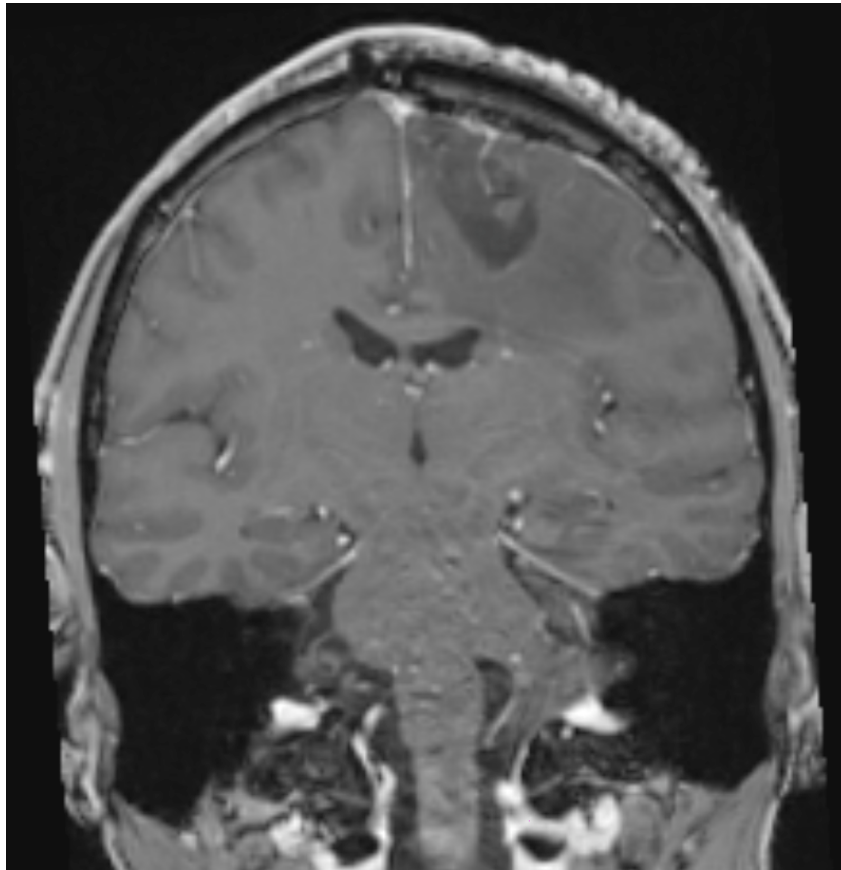




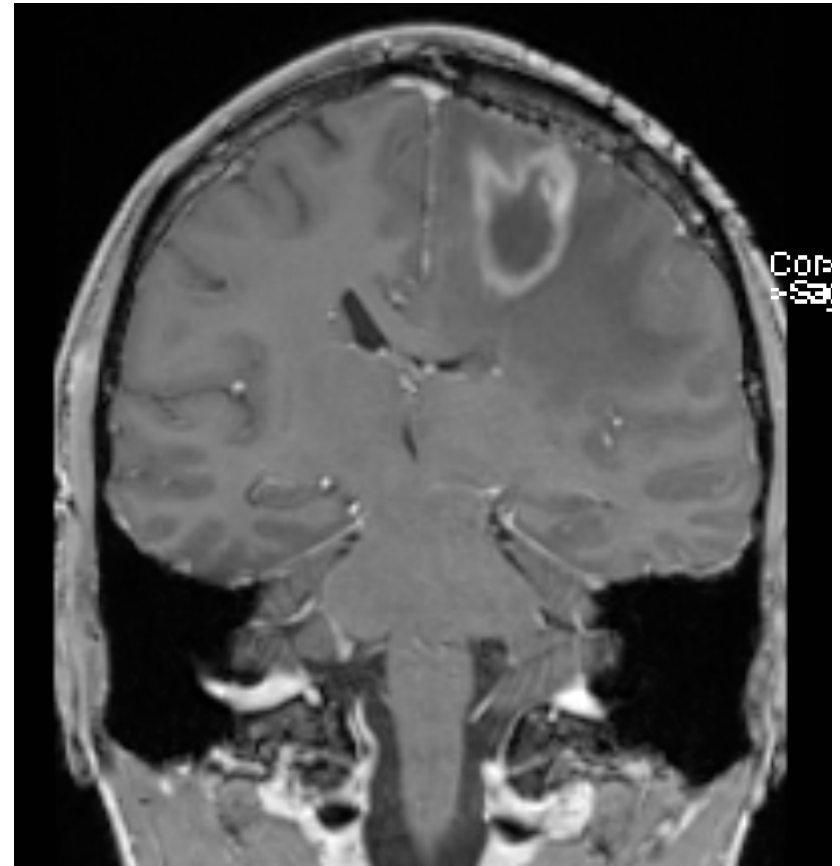
**... dendritische Zellimpfung in einer Studie gute
Ergebnisse bei bösartigen Hirntumoren (Glioblastom)
erzielte ...**

**Die Impfung mit dendritischen Zellen ist auch möglich,
wenn kein oder nur wenig Tumorgewebe vorliegt.**

Rezidivresektion 11/11, Vakzinierung 12/11

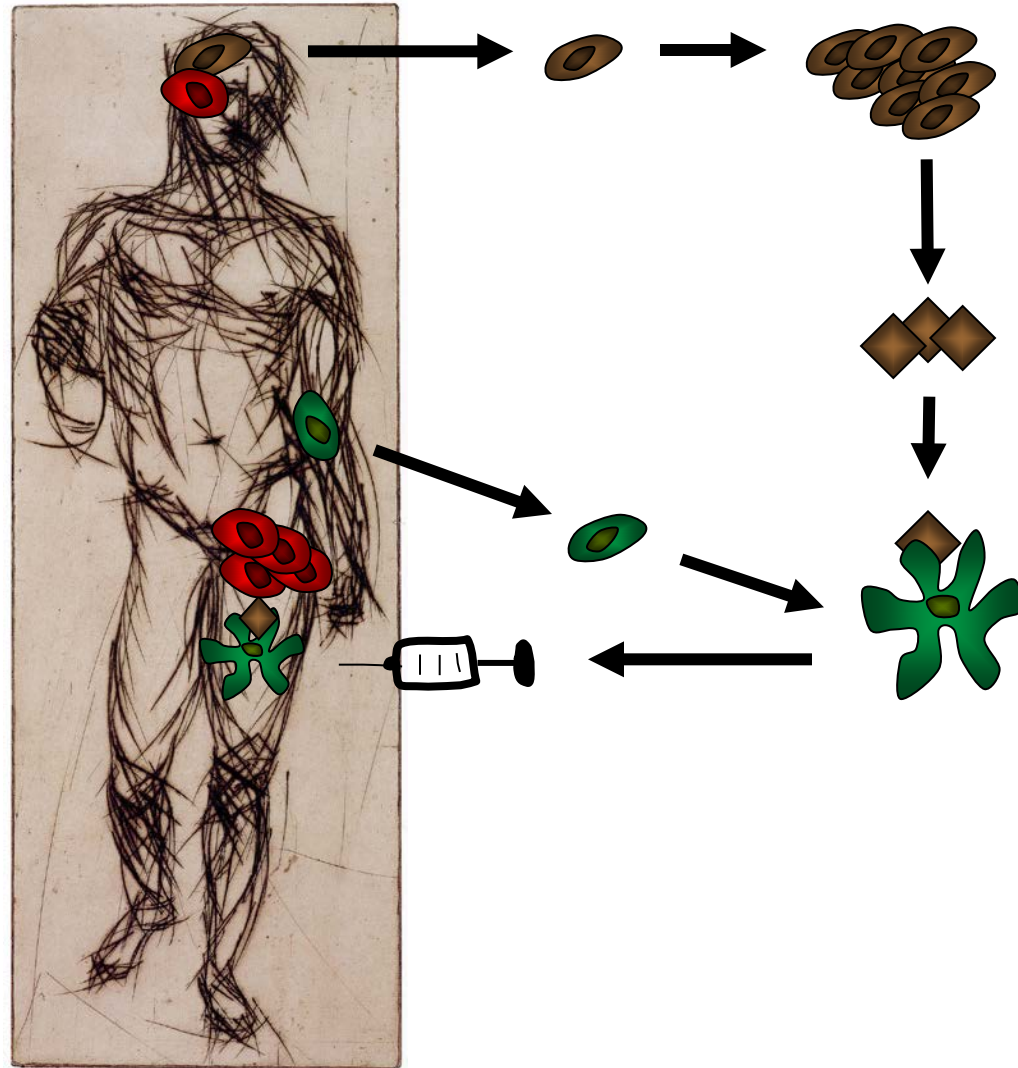


November 2011

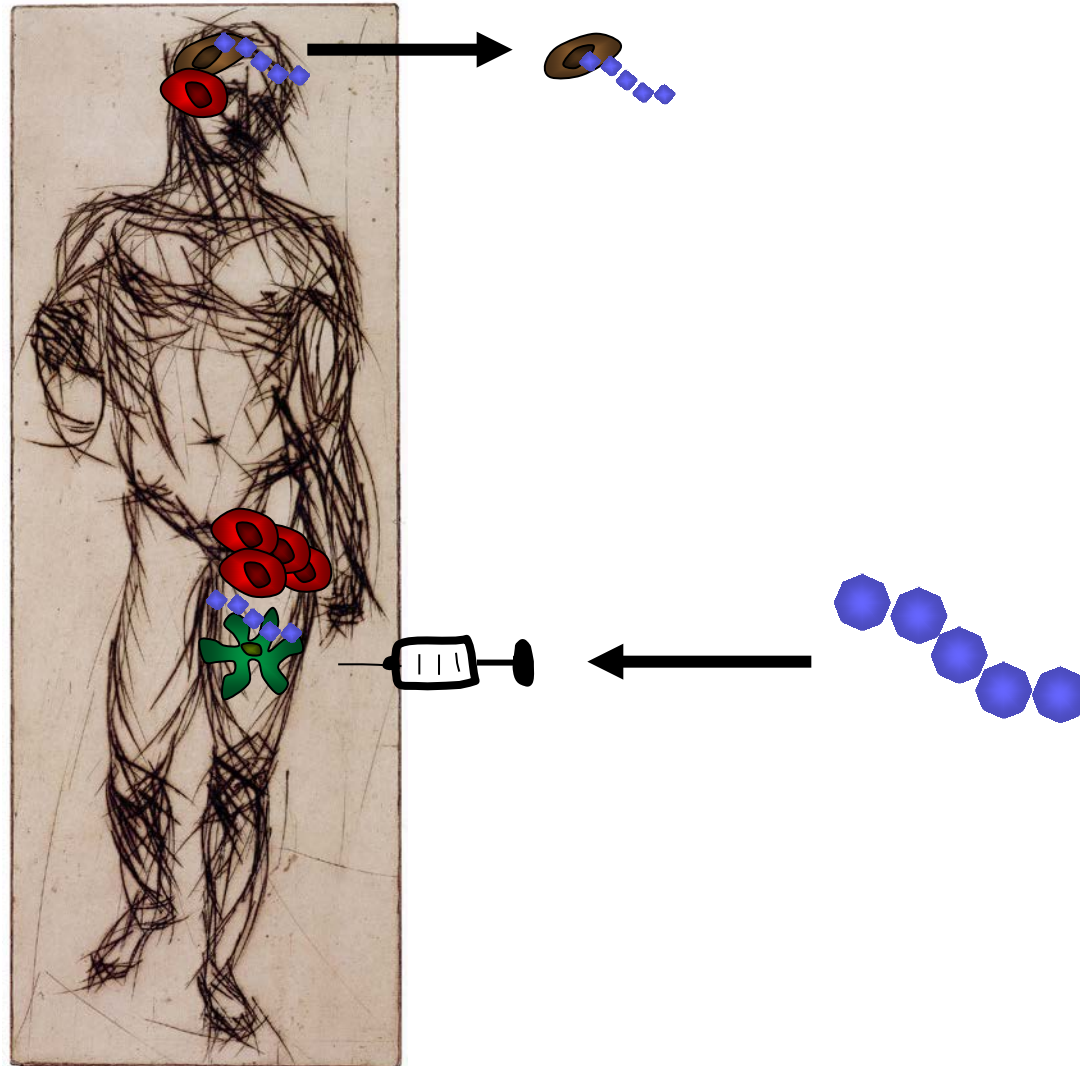


Januar 2012

Vakzinierung mit dendritischen Zellen

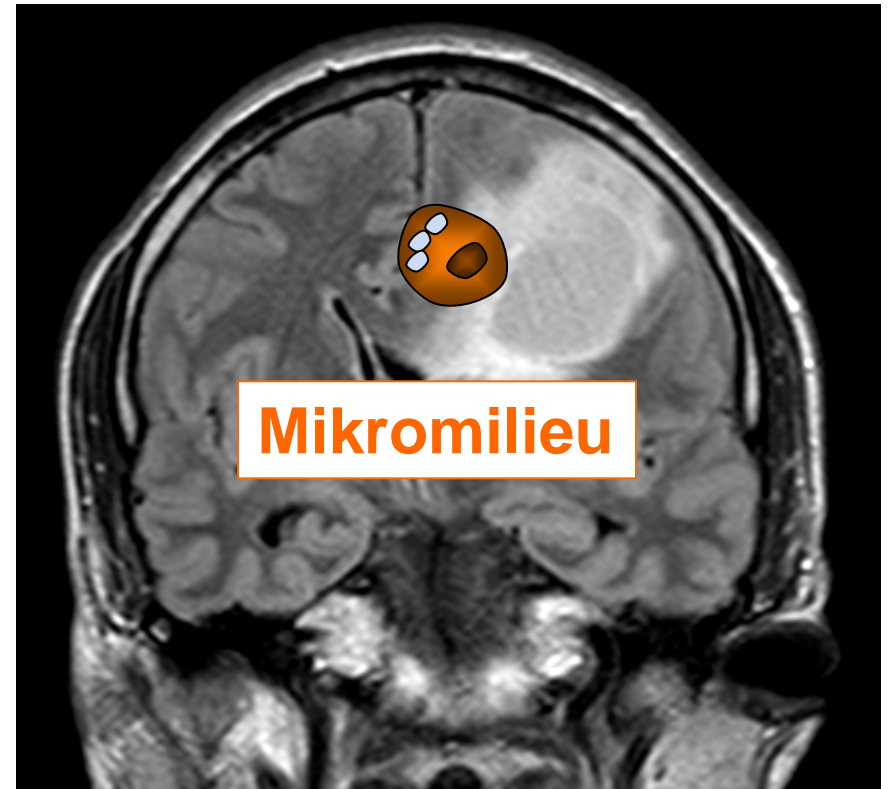
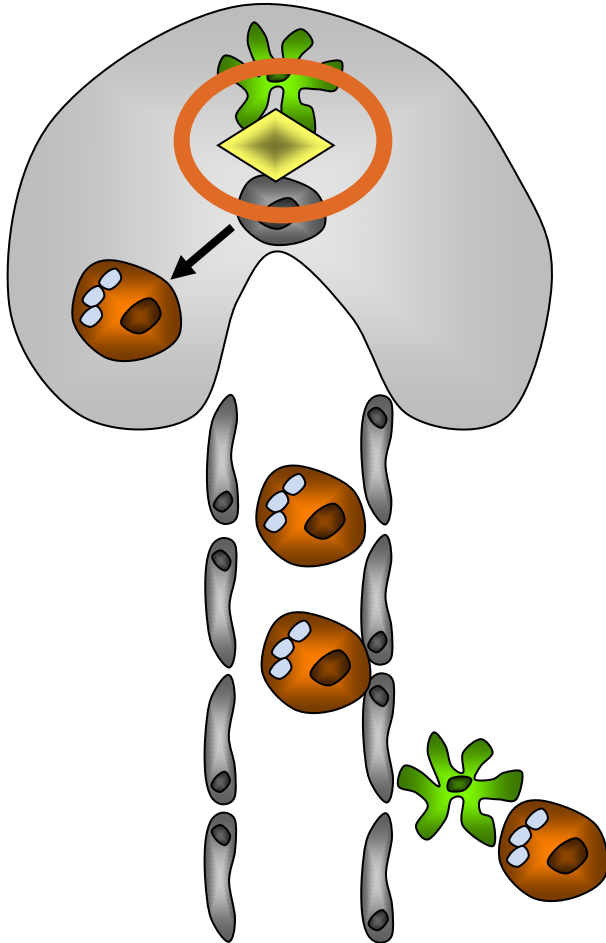


Peptidvakzinierung

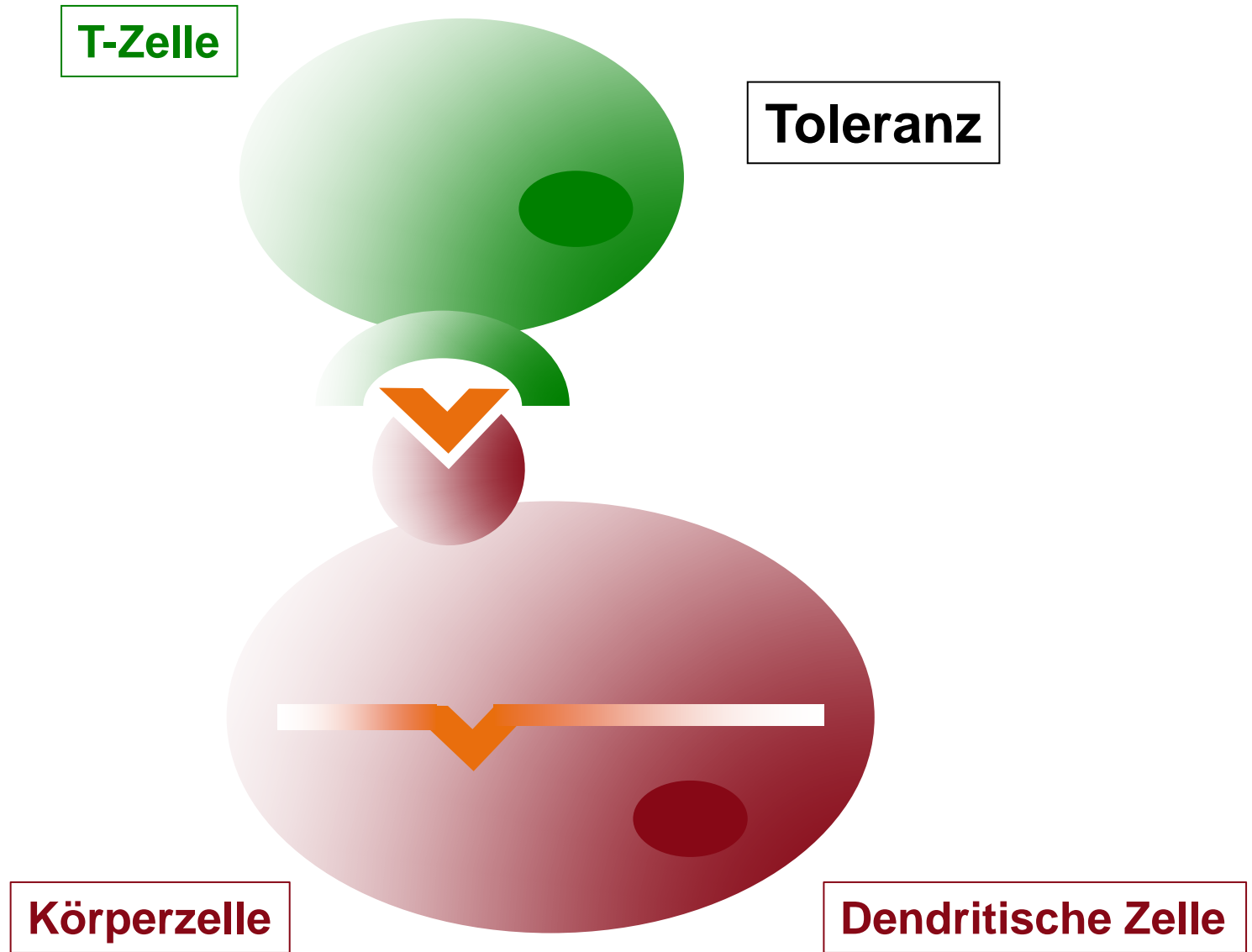


Herausforderungen in der Immuntherapie

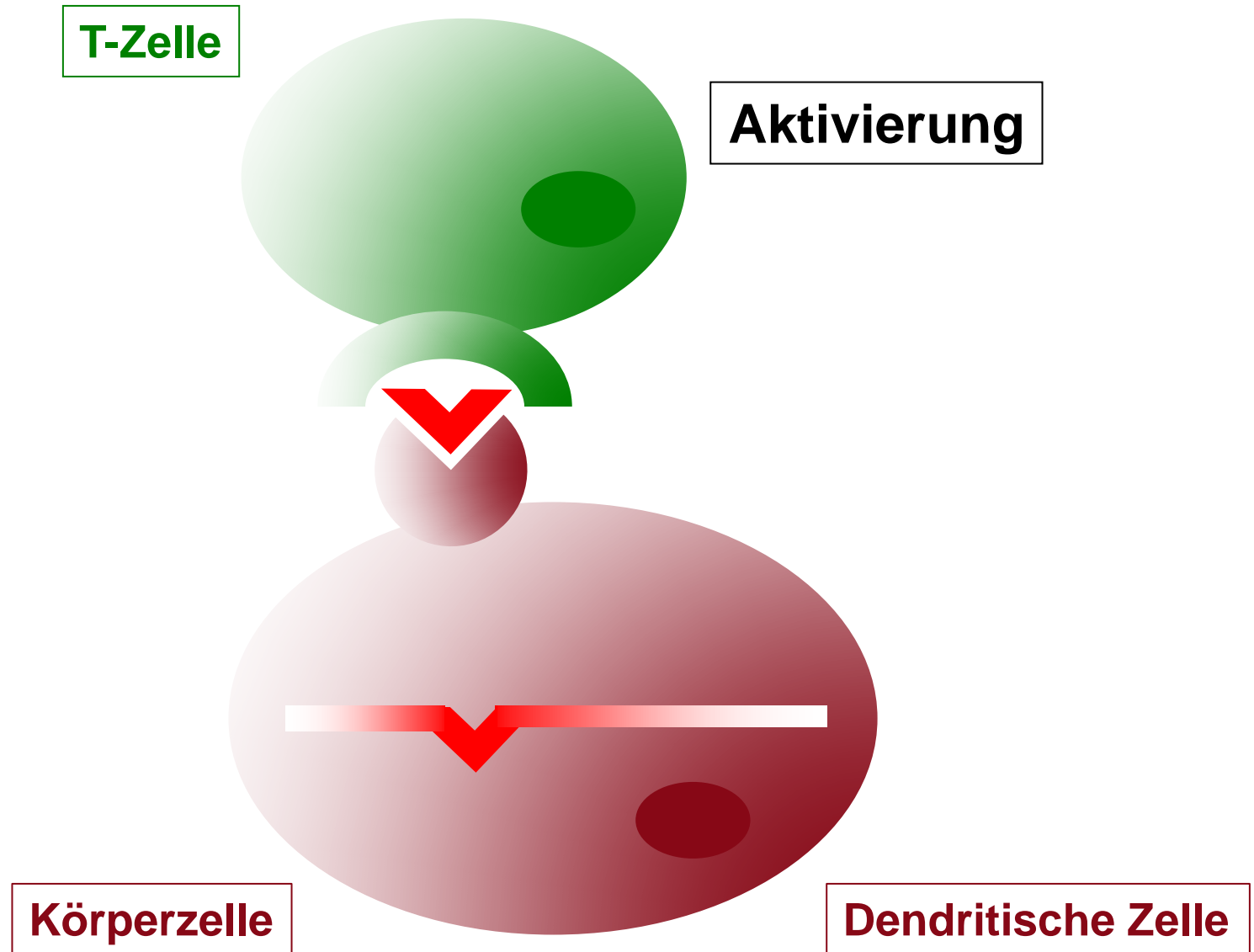
Zielantigen



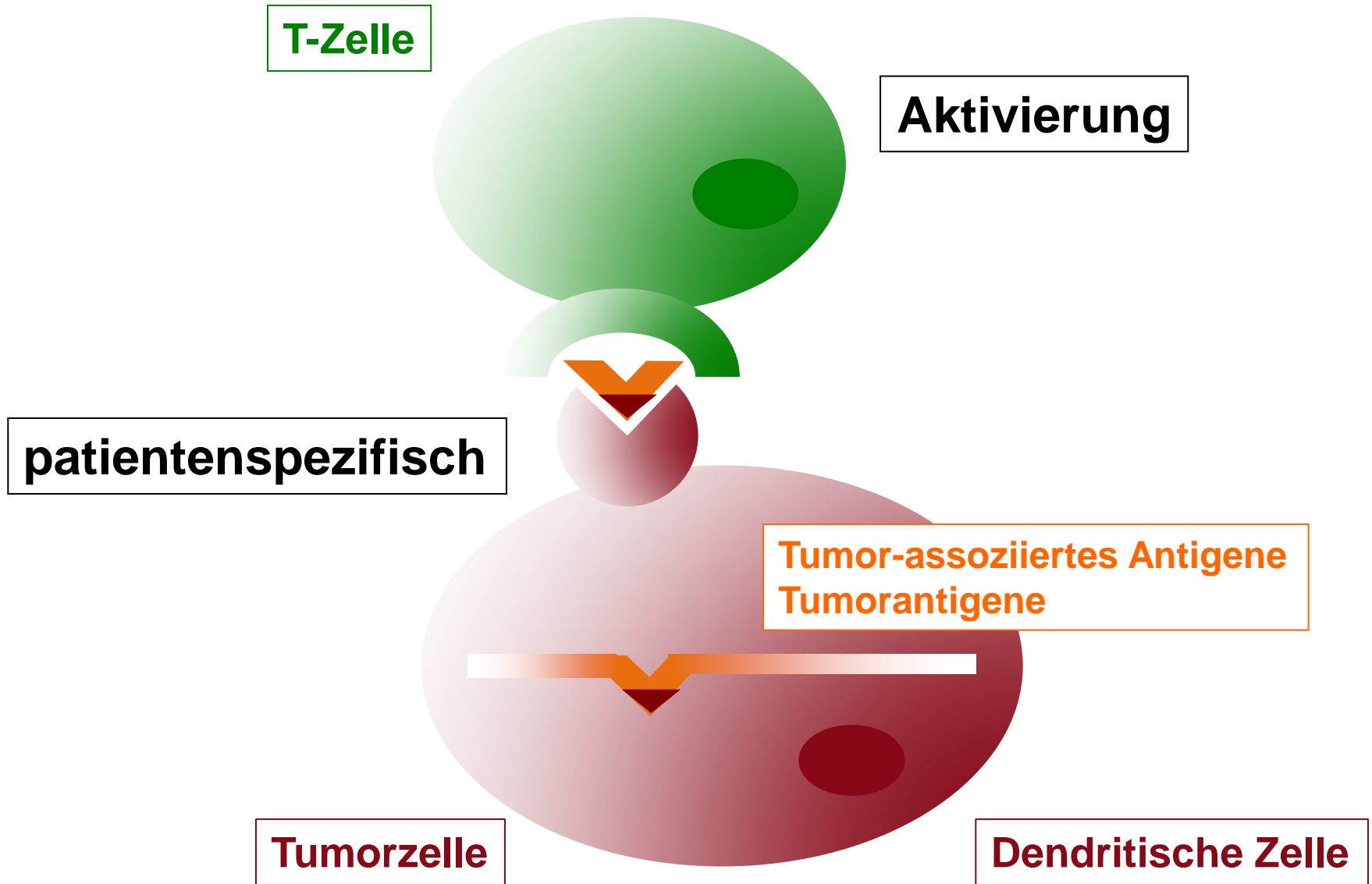
Toleranz gegenüber den Merkmalen von Körperzellen



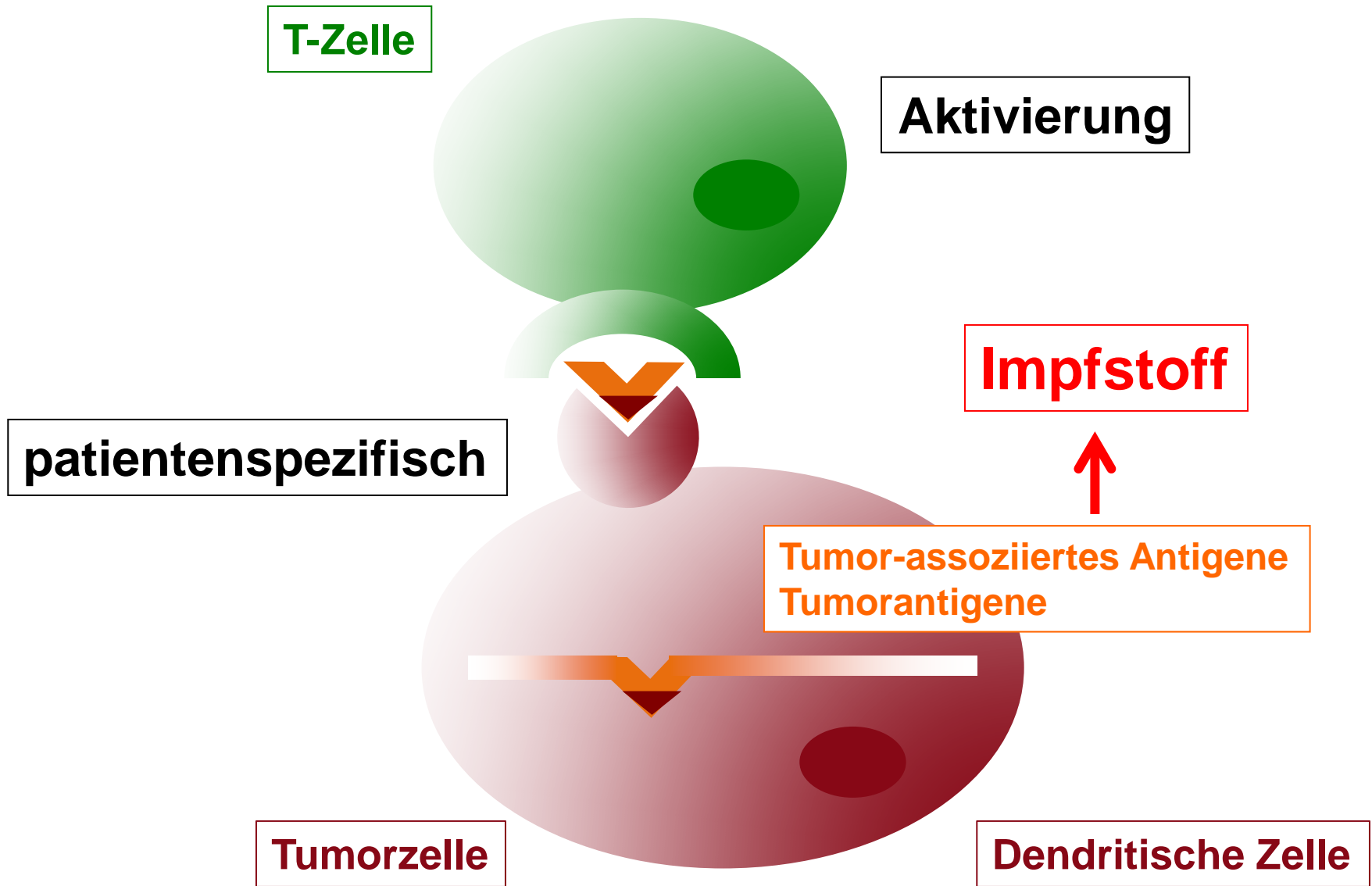
Aktivierung von T-Zellen gegen körperfremde Merkmale



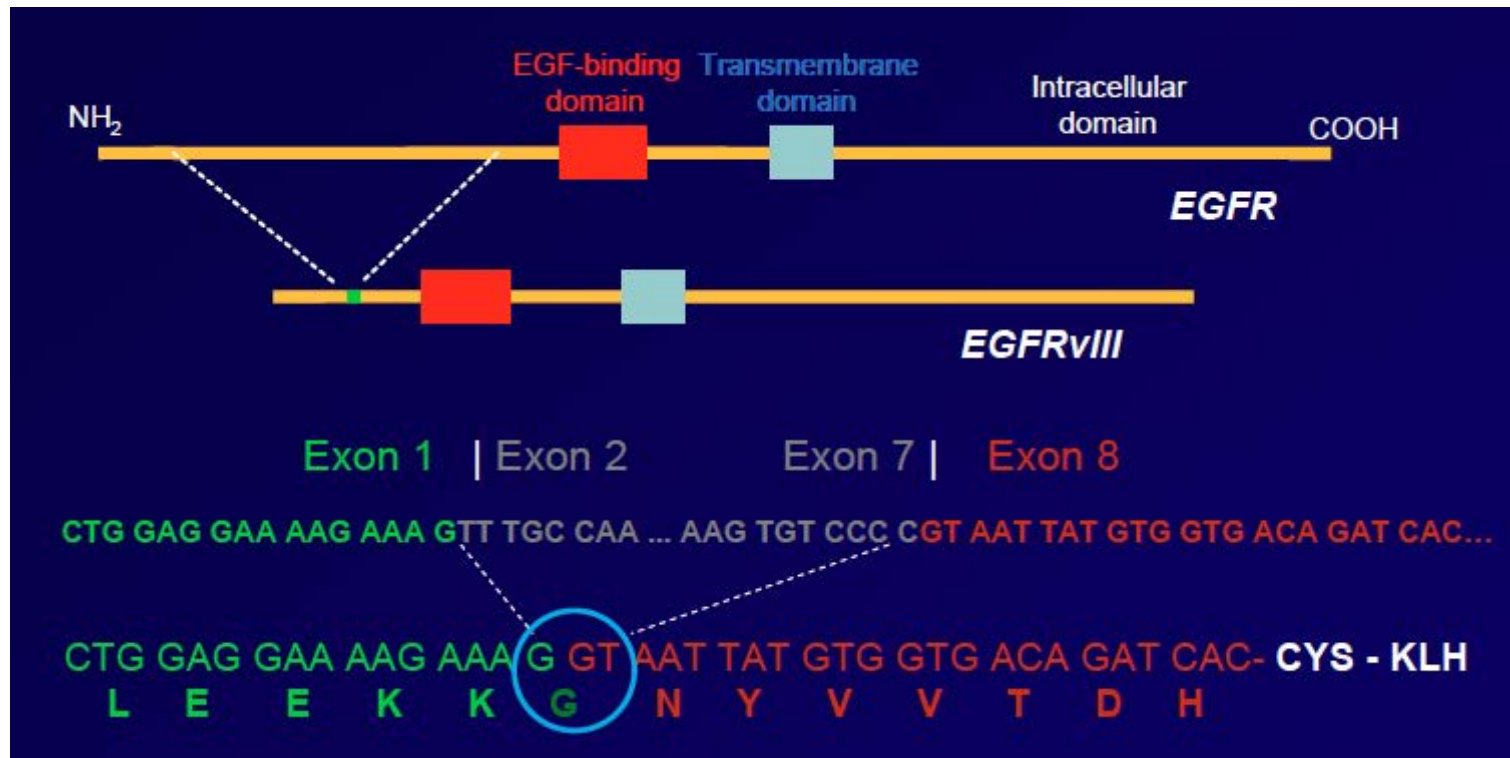
Entwicklung von Impfstoffen gegen Krebs



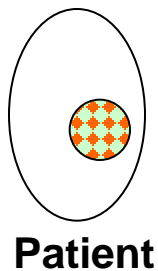
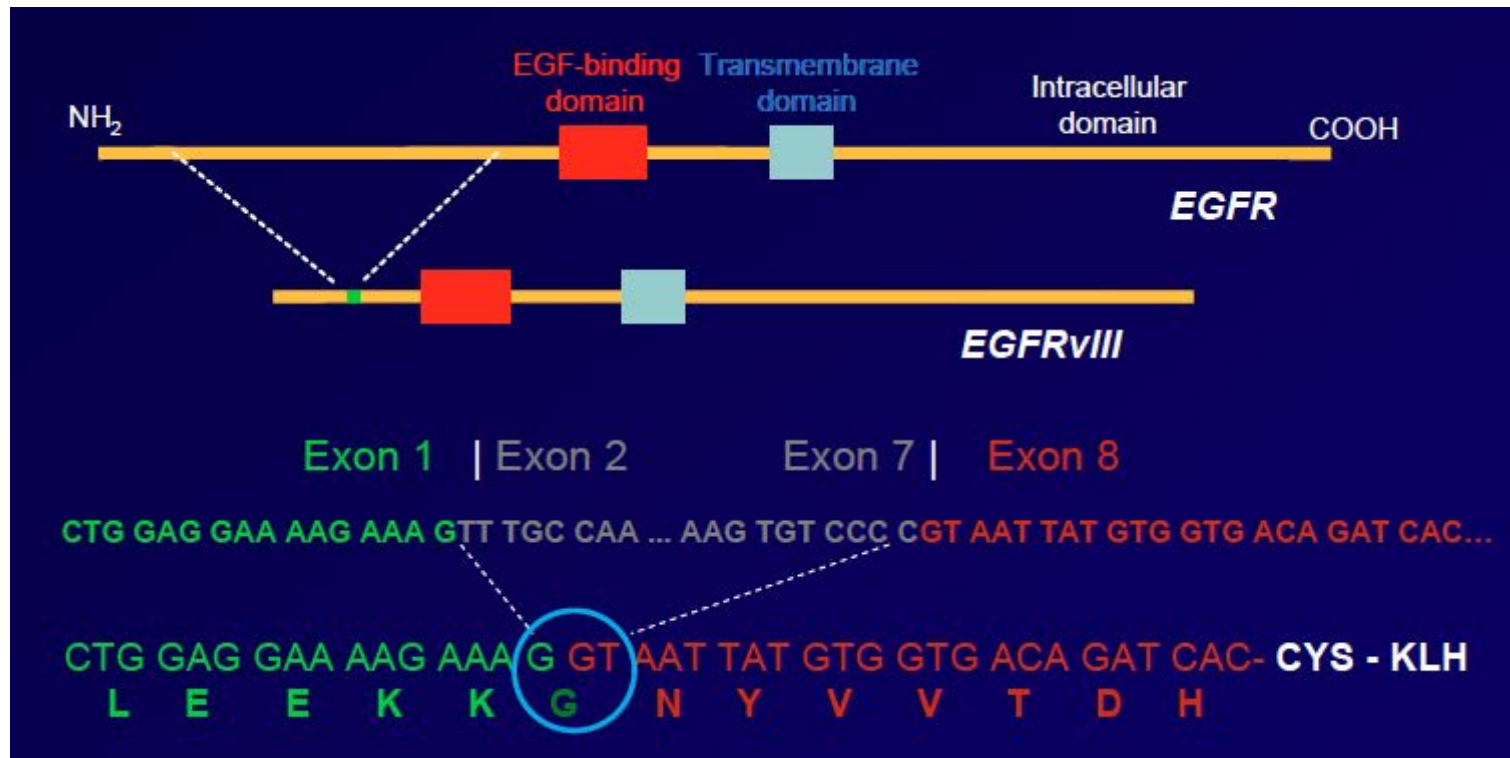
Entwicklung von Impfstoffen gegen Krebs



EGFRvIII-Impftherapie bei Glioblastompatienten



EGFRvIII-Impftherapie bei Glioblastompatienten



Operation



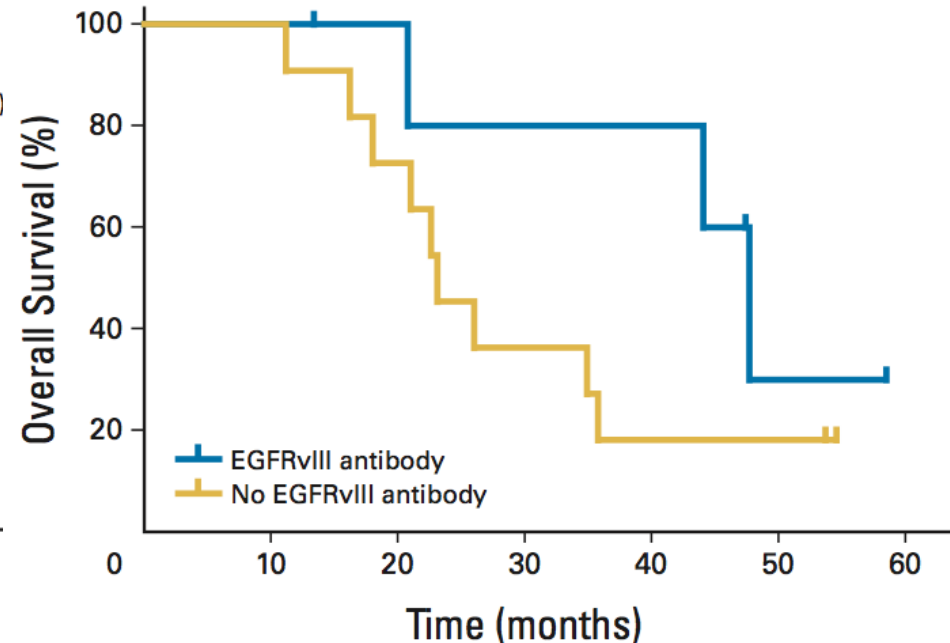
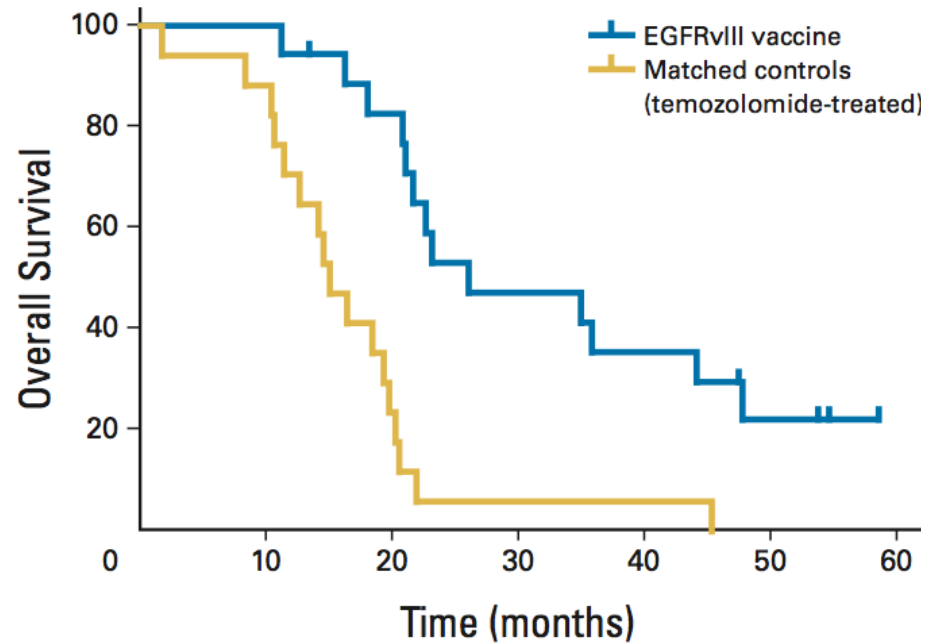
? Merkmal

Impfung



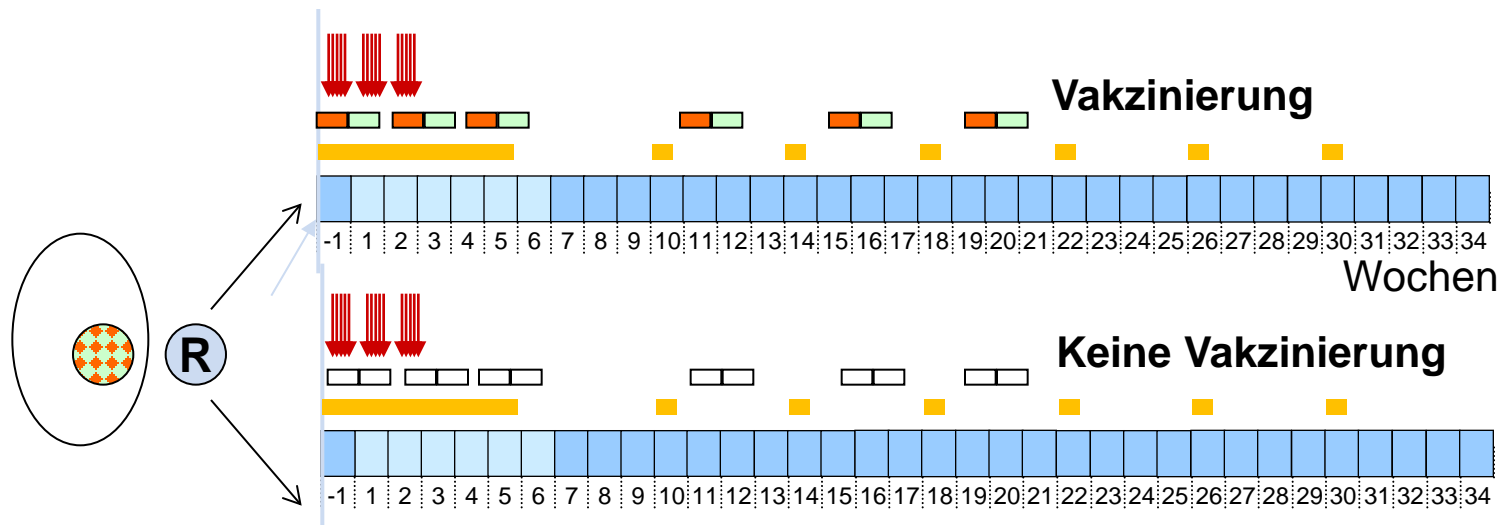
? Überleben

Therapieverbesserung in einer unkontrollierten Studie

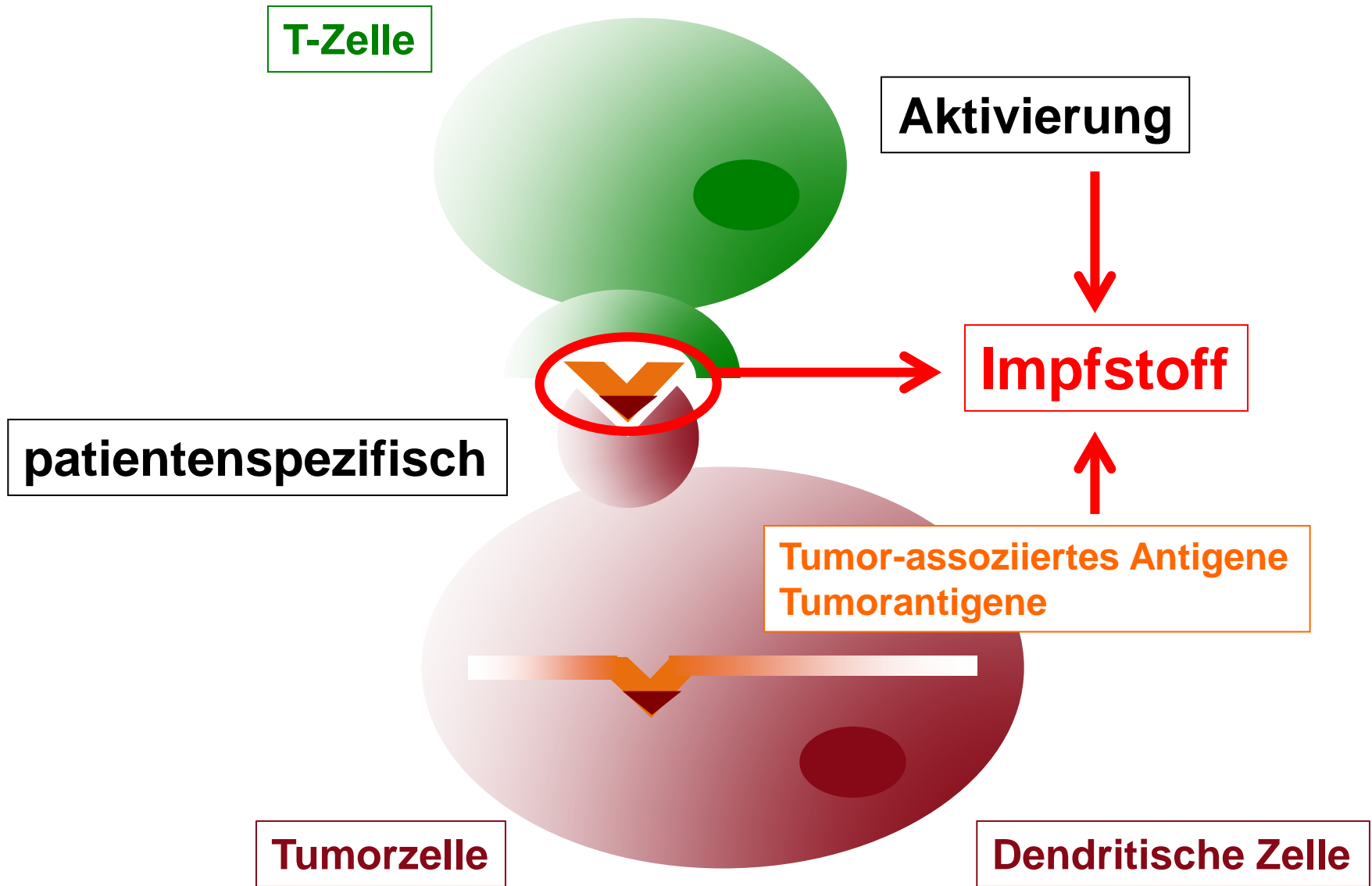


Sampson, J Clin Oncol 2010

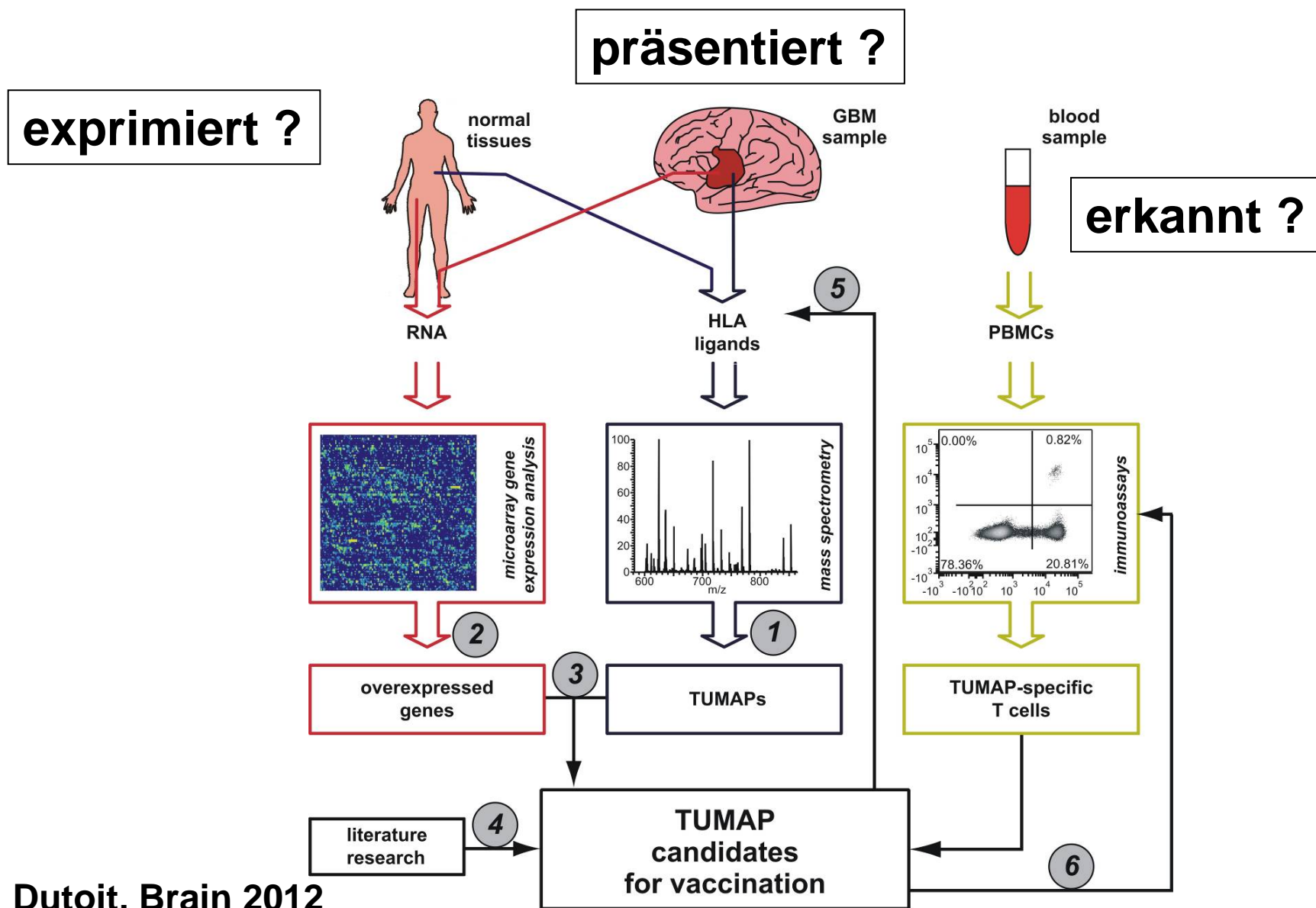
Randomisierte EGFRvIII - Vakzinierungsstudie



Was sind die wirklich relevanten Merkmale eines Tumors?

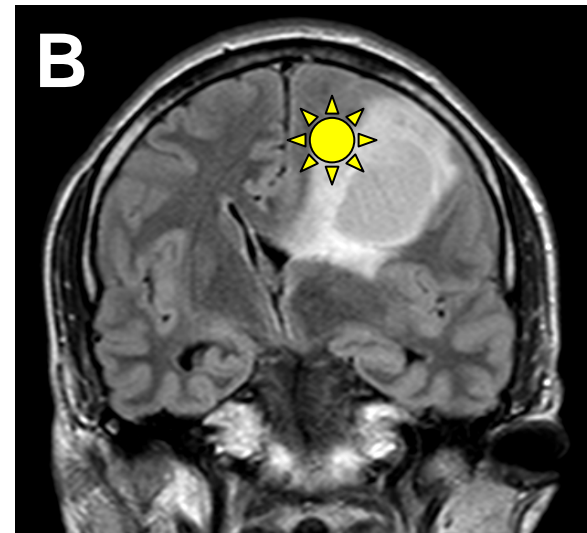
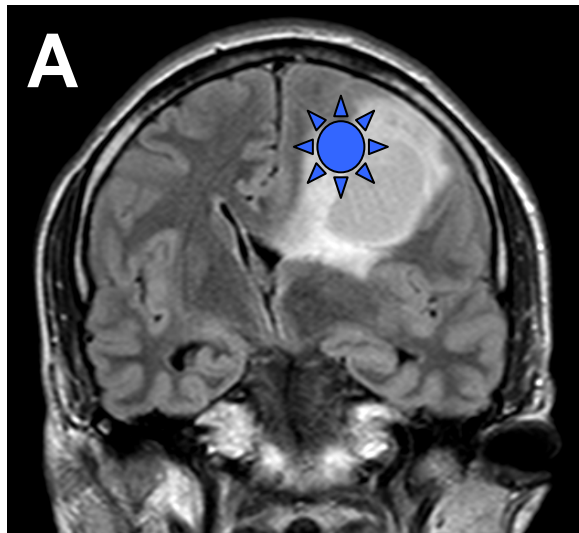


Eine Methode zur Analyse der relevanten Merkmale



Dutoit, Brain 2012

Jeder Patient ist anders !

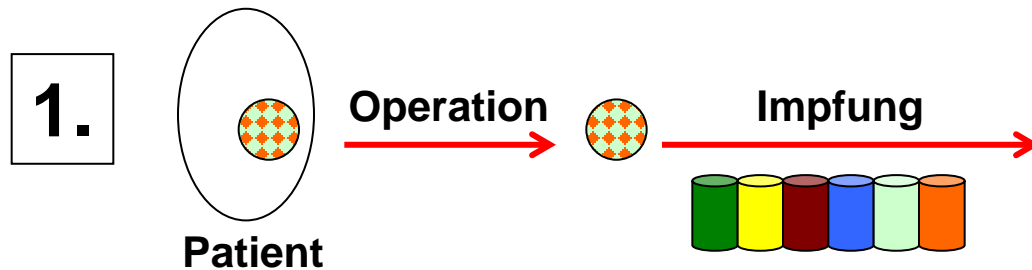
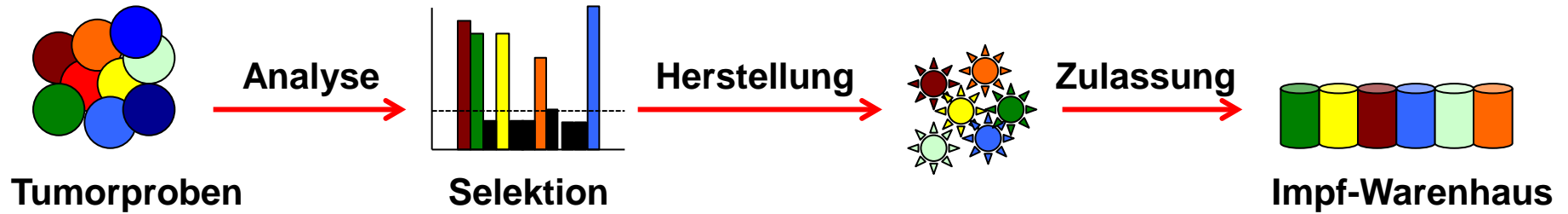


Interindividuelle Heterogenität

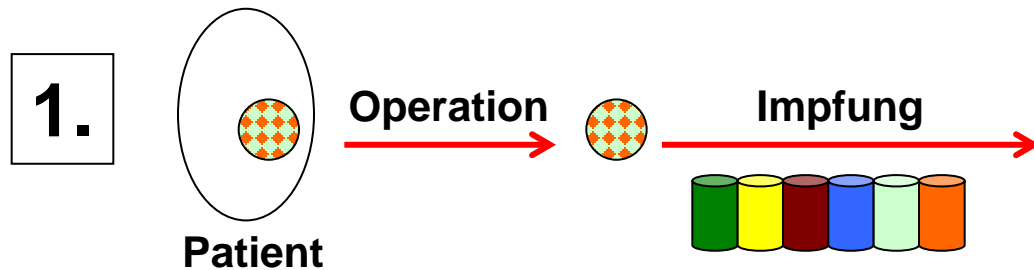
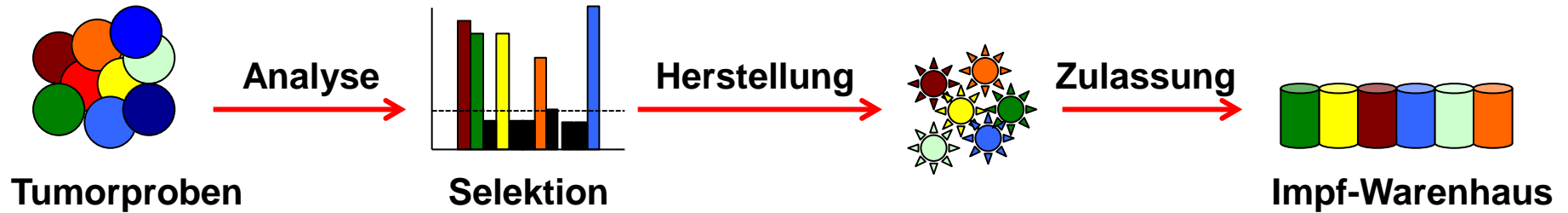
Warenhaus-Ansatz zur Vakzinierung



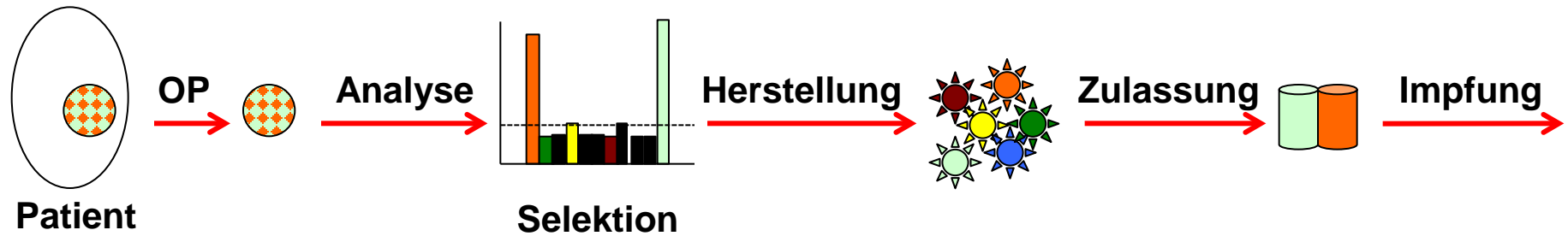
Warenhaus-Ansatz zur Vakzinierung



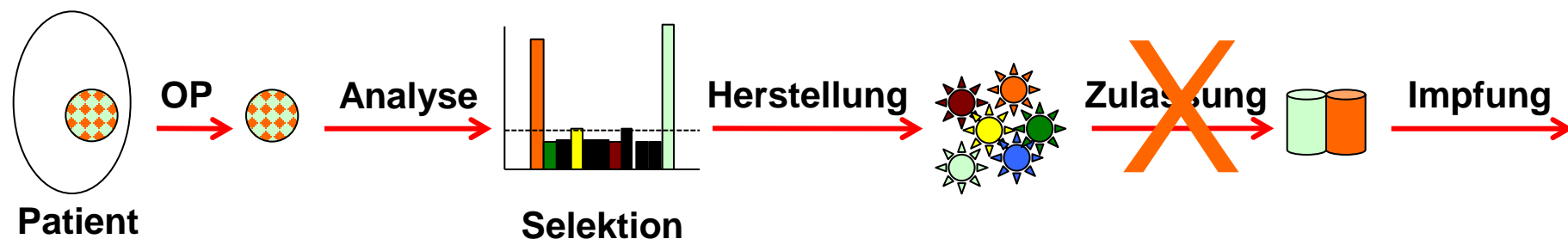
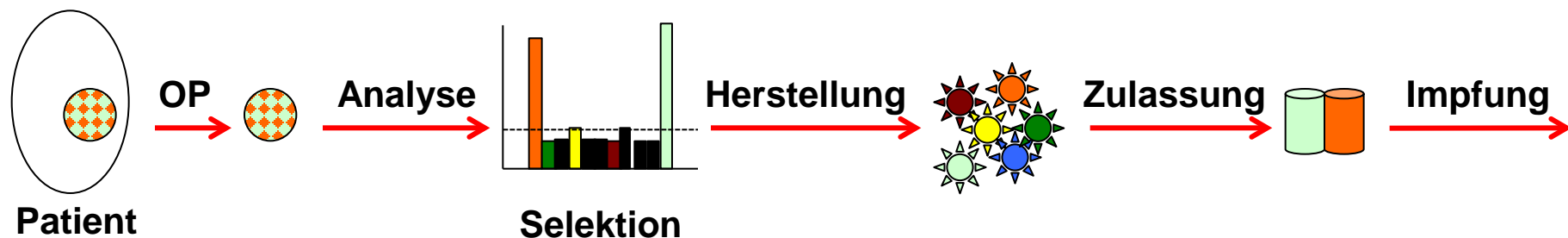
Warenhaus-Ansatz zur Vakzinierung



Individualisierte Vakzinierung von Hirntumorpatienten



Individualisierte Vakzinierung von Hirntumorph Patienten

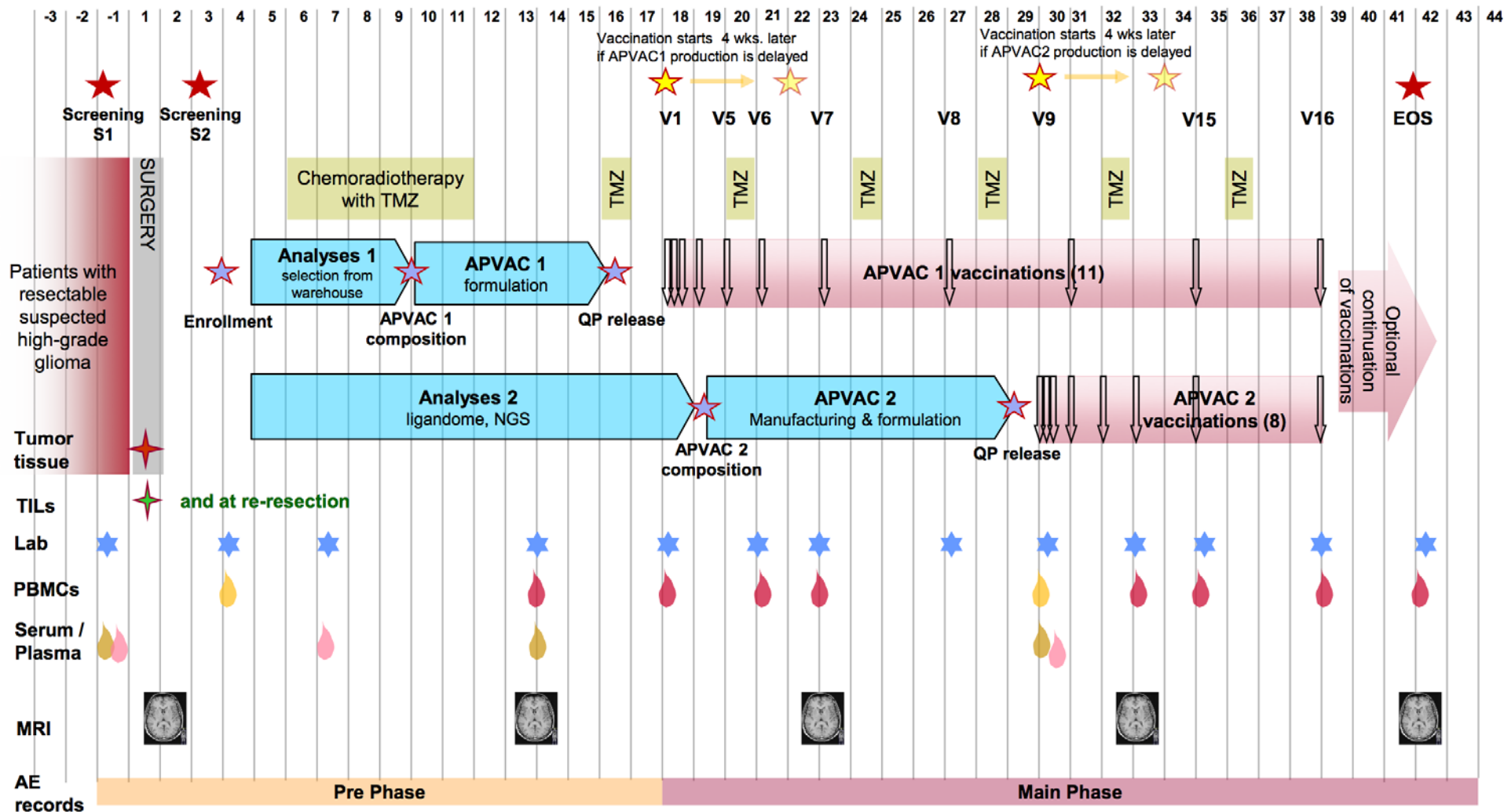


Zulassung

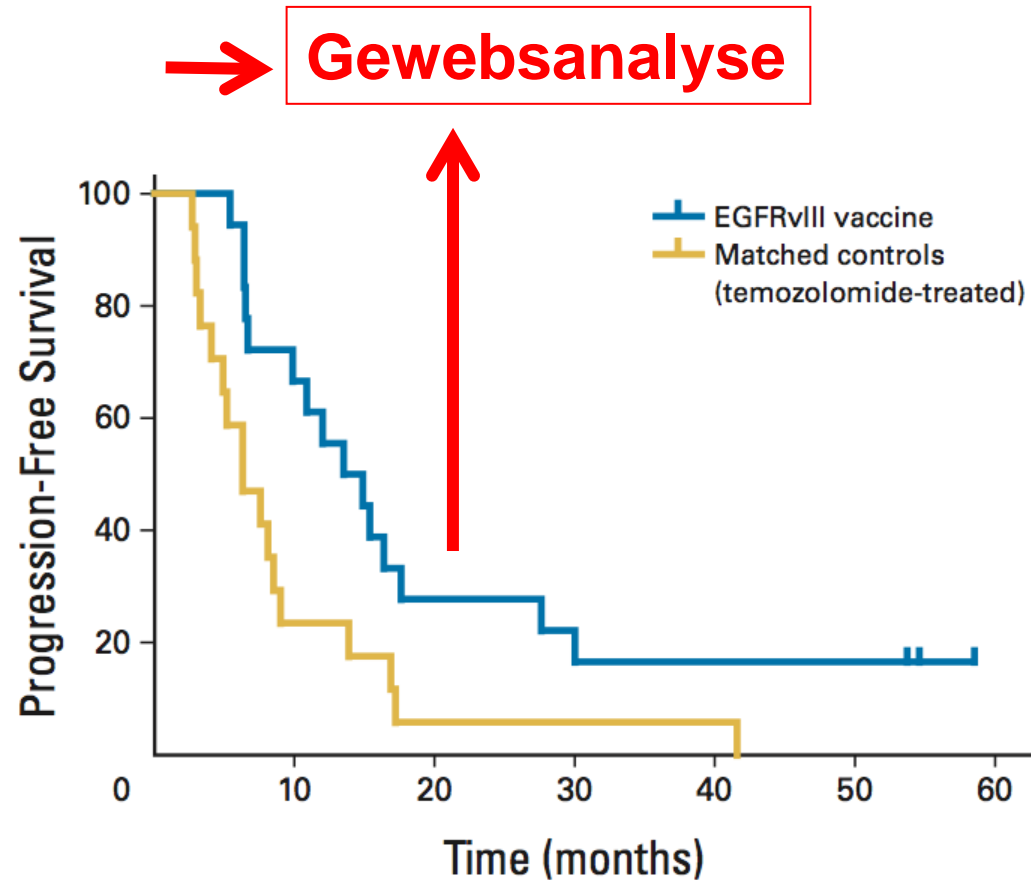
Personalisierte Immuntherapie – die GAPVAC-Studie



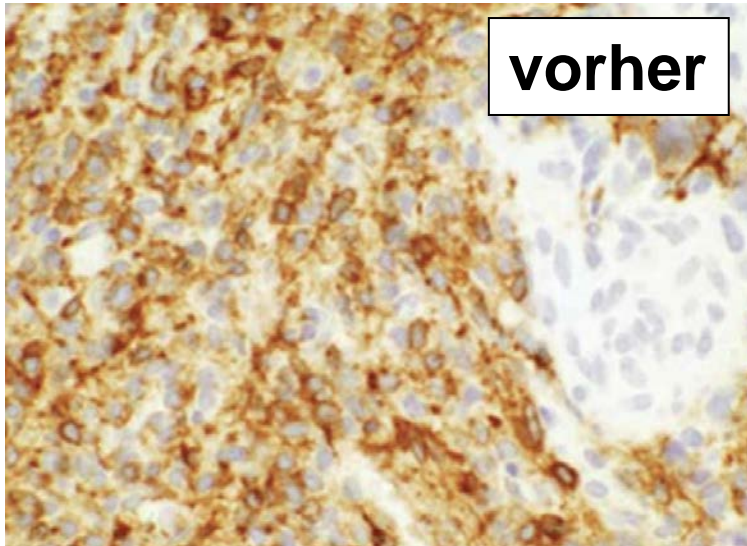
PI: Wolfgang Wick



EGFRvIII-Vakzinierungsstudie - Impfversager

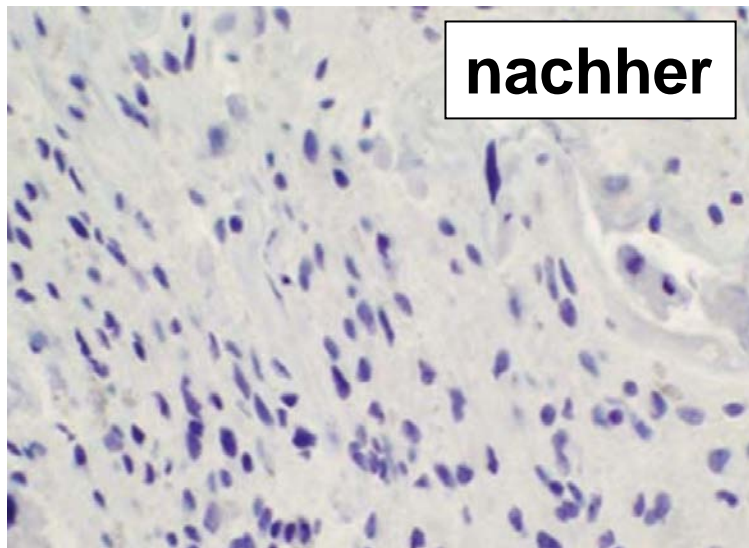
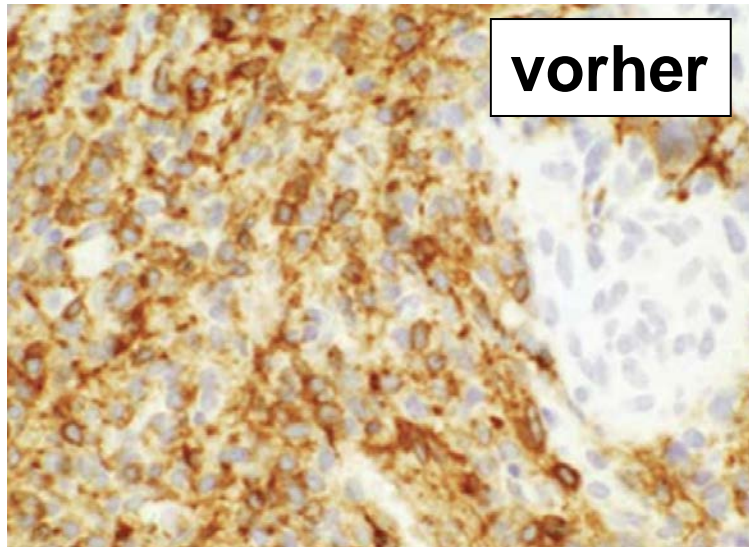


EGFRvIII-Vakzinierungsstudie - Resistenz

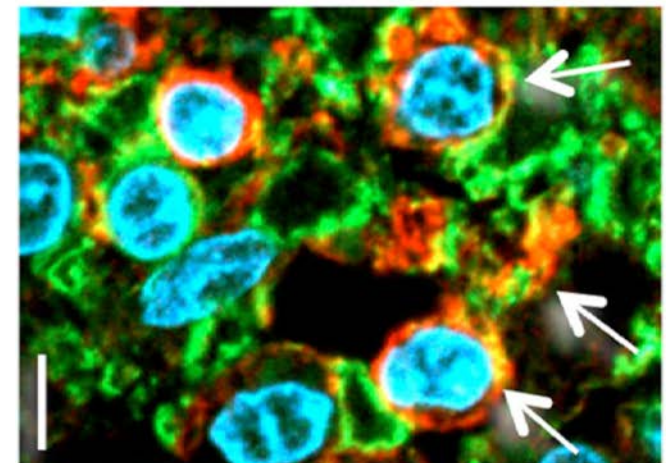
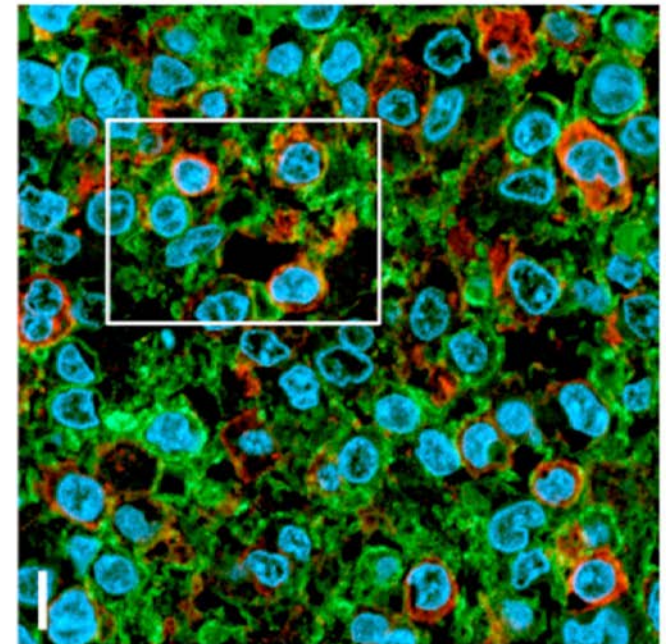


Sampson, Neuro-Oncol 2010; Fan, Cancer Cell 2013

EGFRvIII-Vakzinierungsstudie - Resistenz

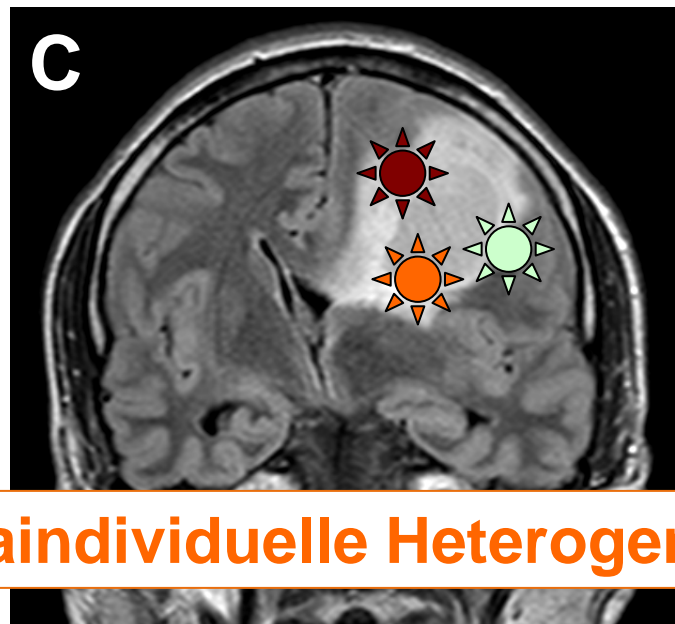
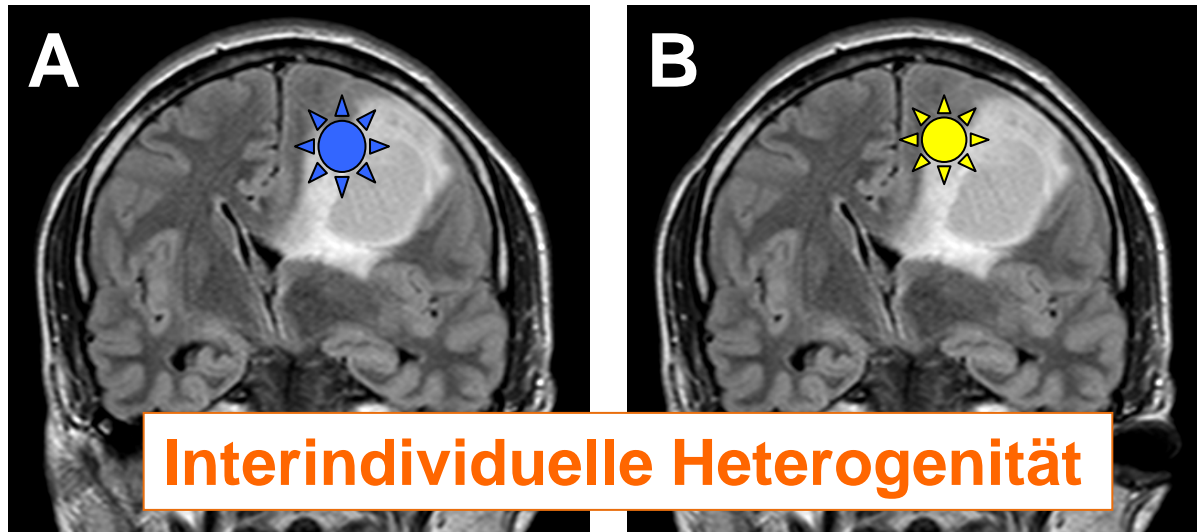


EGFR-WT/EGFRvIII

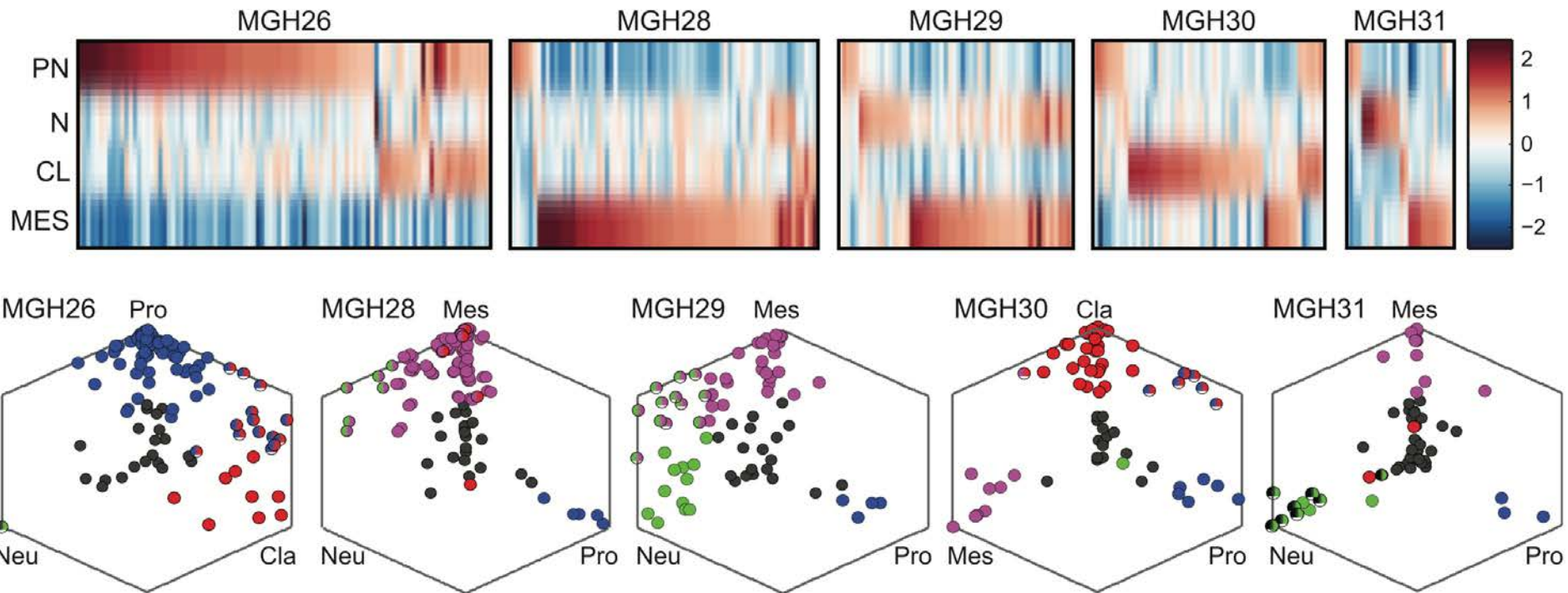


Sampson, Neuro-Oncol 2010; Fan, Cancer Cell 2013

Ein Tumor besteht aus unterschiedlichen Tumorzellen

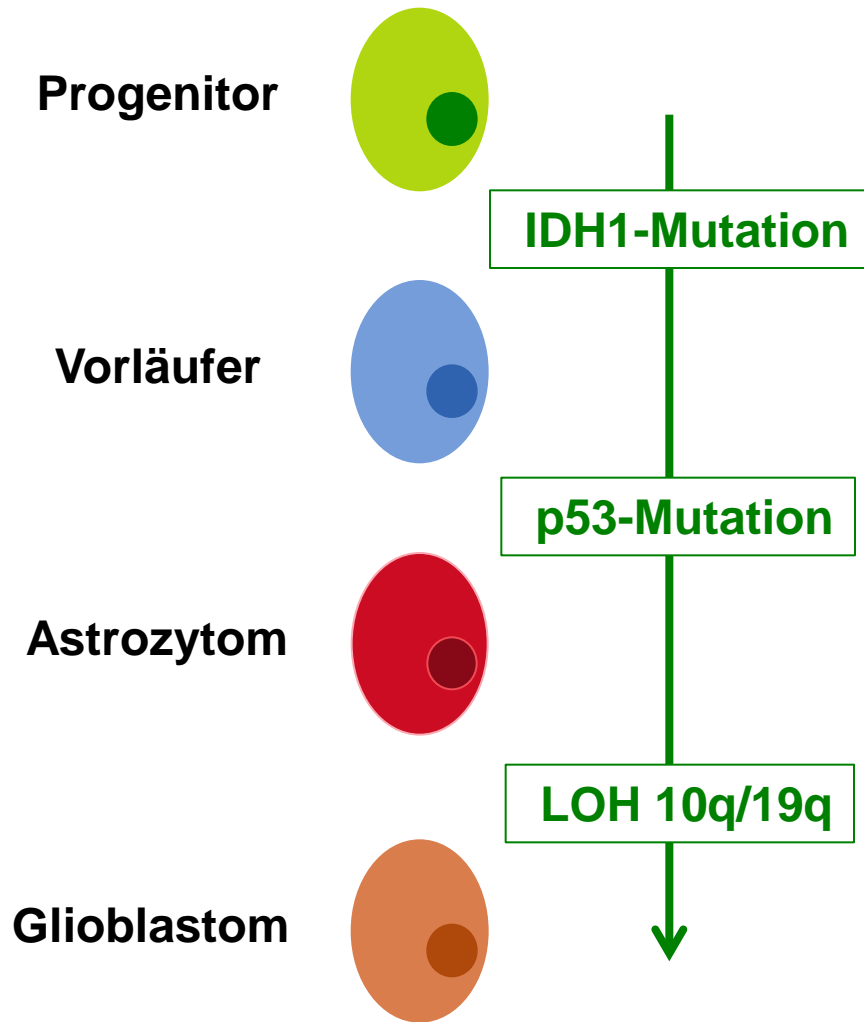


Analyse der Tumorerheterogenität

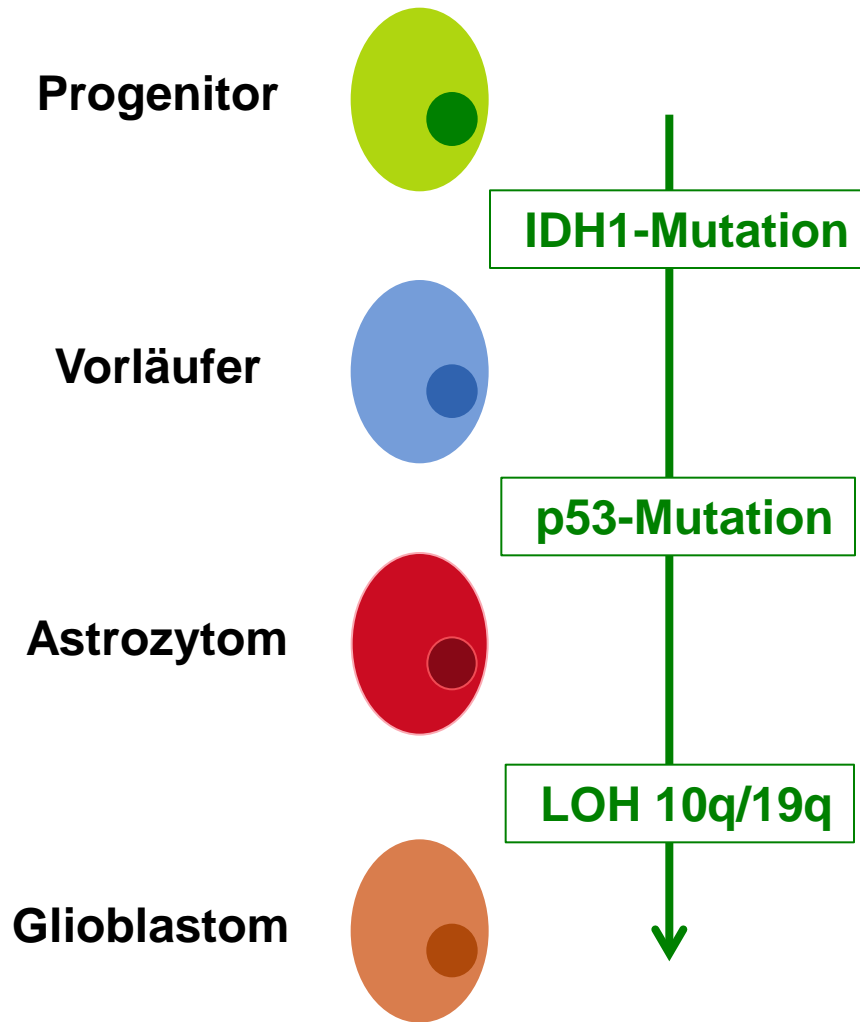


Patel, Science 2014

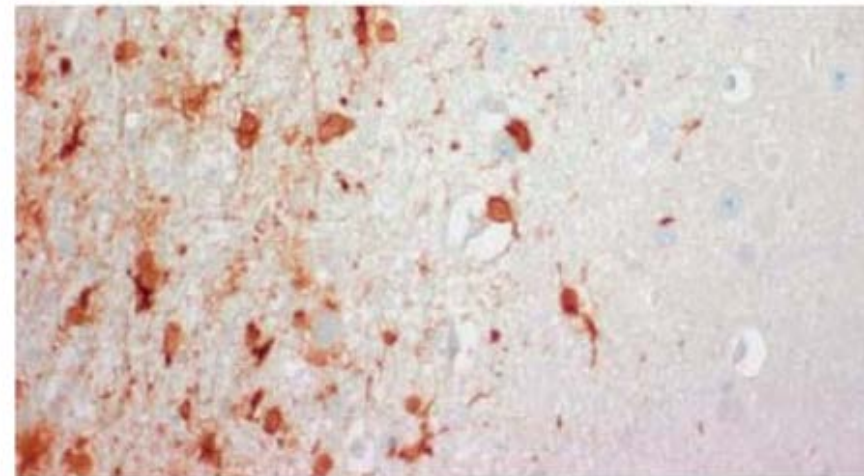
Spitze der Hirarchie – IDH1-Mutation



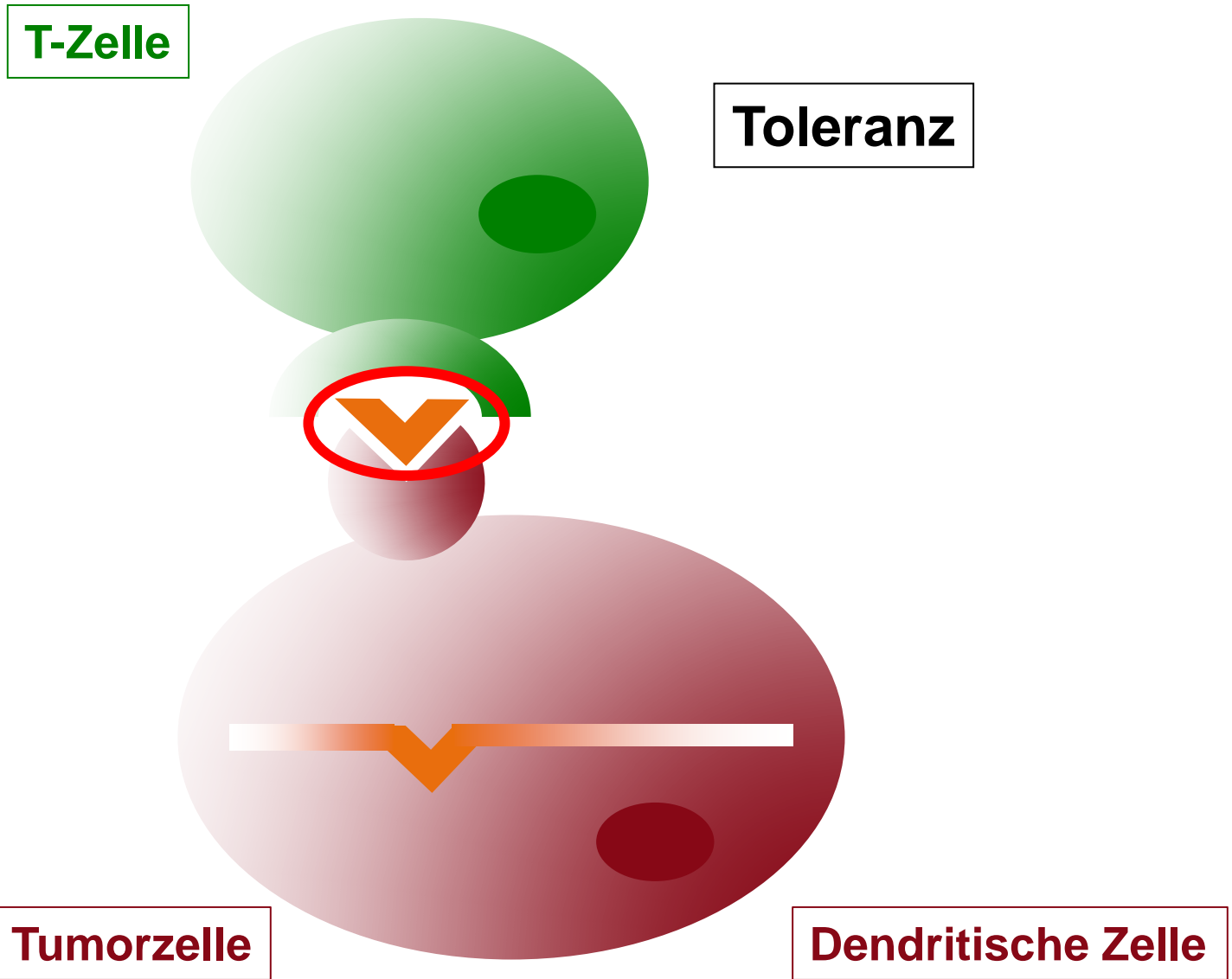
Spitze der Hirarchie – IDH1-Mutation



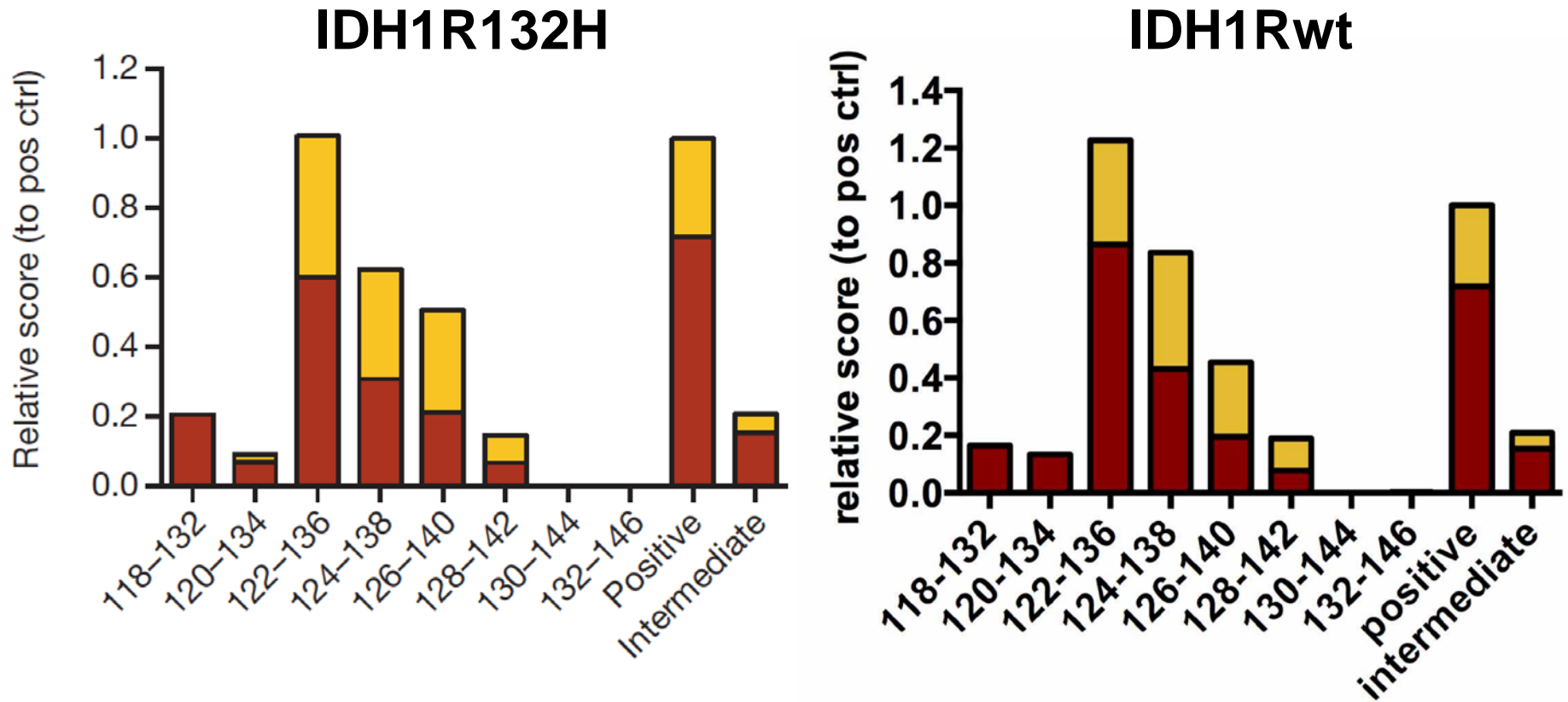
- einheitlich (R132H)
- spezifisch (keine Toleranz)
- häufig (bis zu 80%)
- onkogen
- Frühes Ereignis
- Routinediagnostik



Wird das IDH1-Merkmal präsentiert

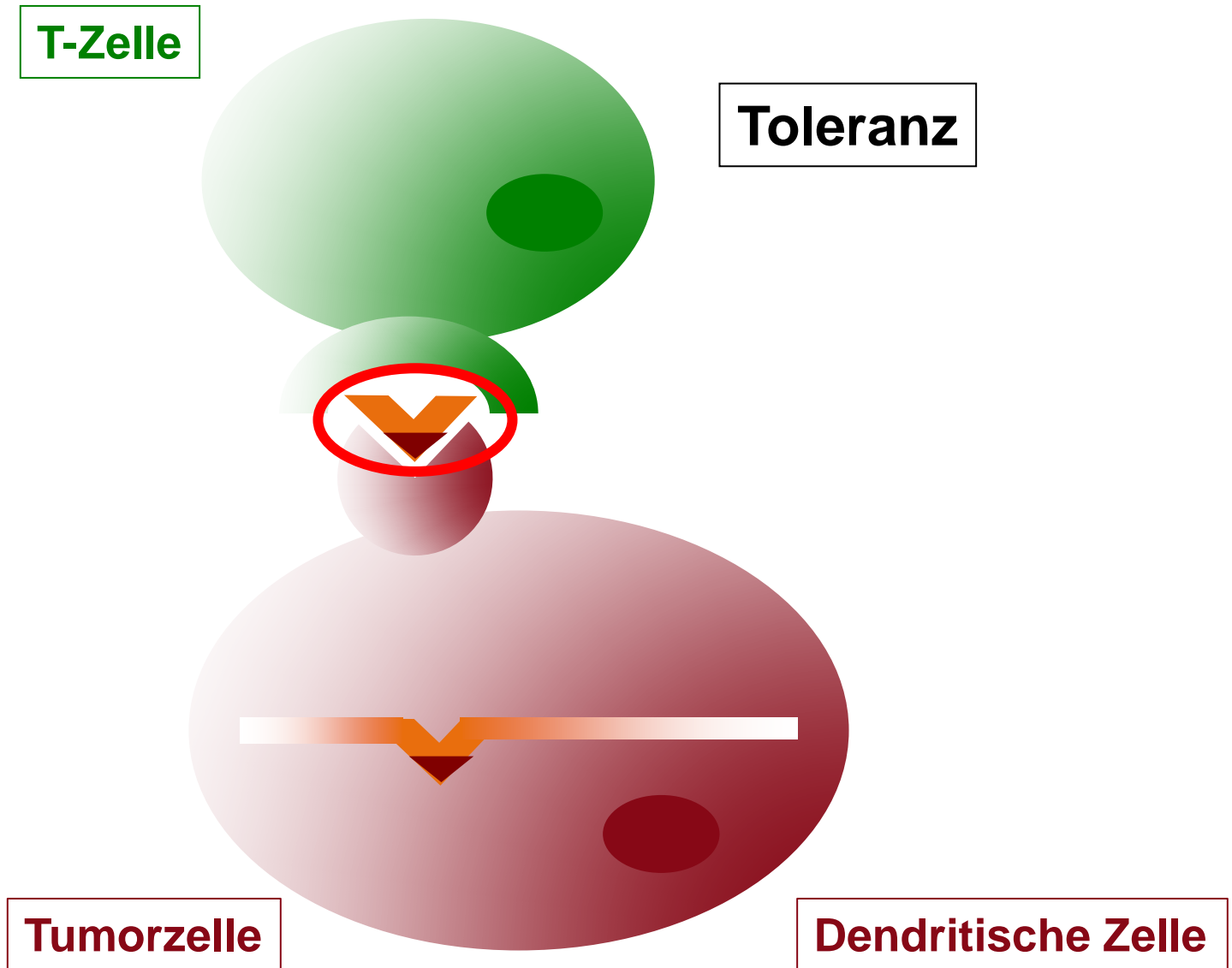


IDH1 wird auf MHC-Klasse II Molekülen präsentiert

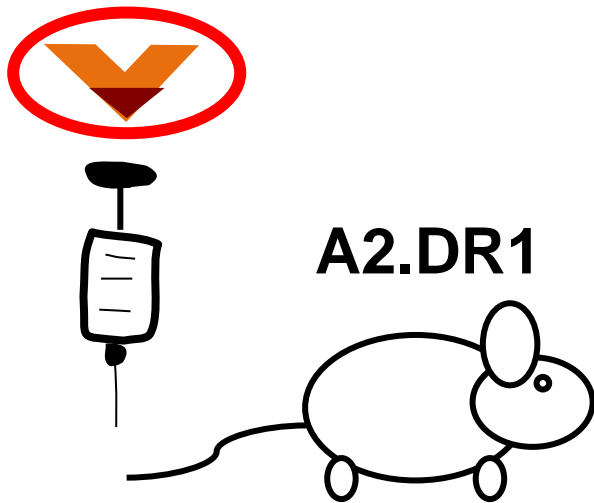


Schumacher, Bunse et al., Nature 2014; Patent WO 2013/102641 A1

Wird mutiertes IDH1 spezifisch von T-Zellen erkannt ?

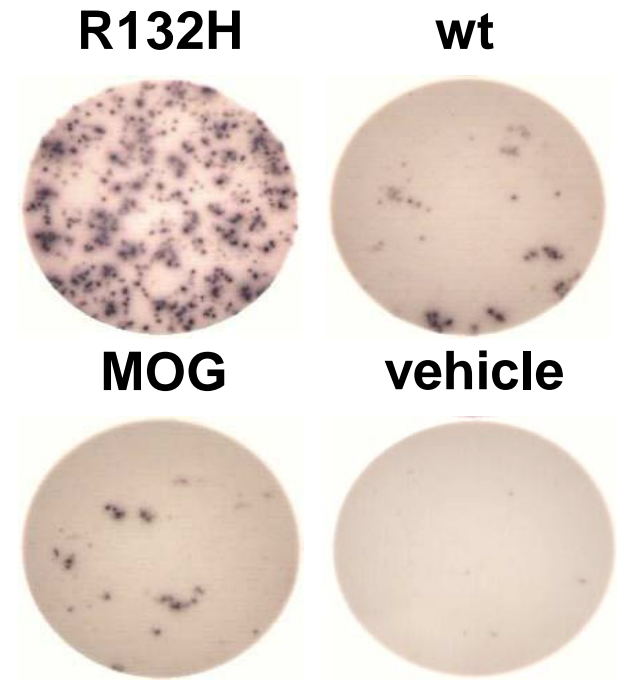
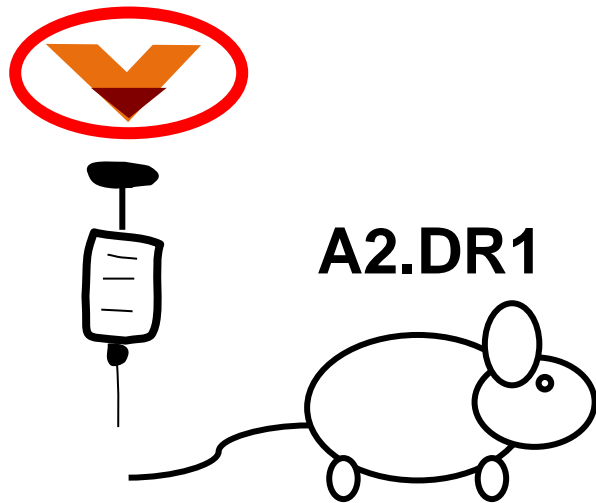


Wird mutiertes IDH1 spezifisch von T-Zellen erkannt ?



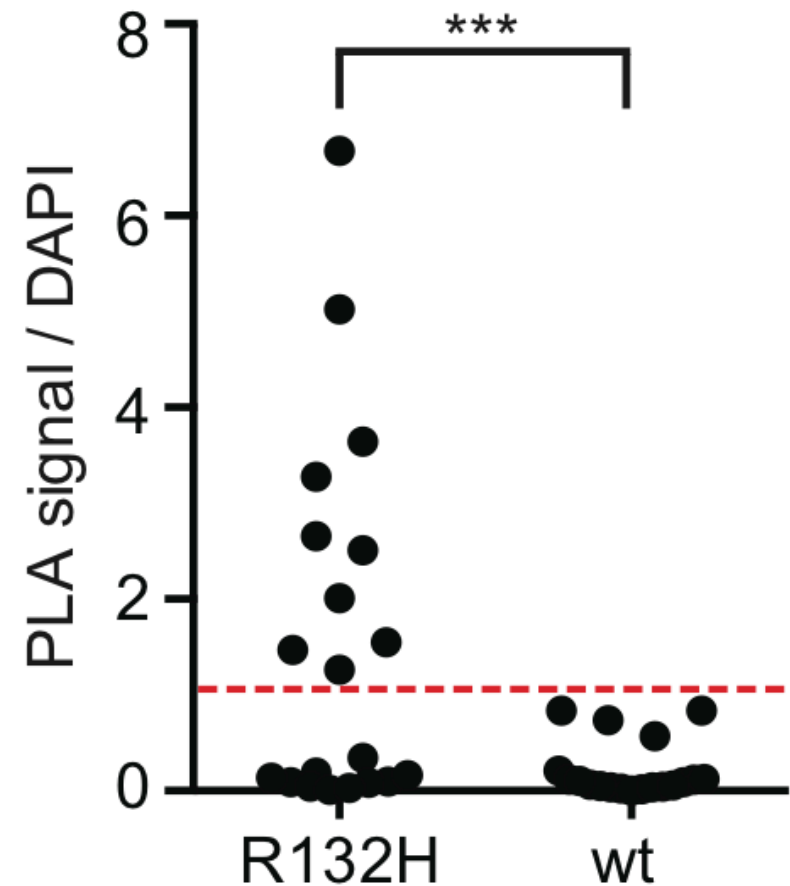
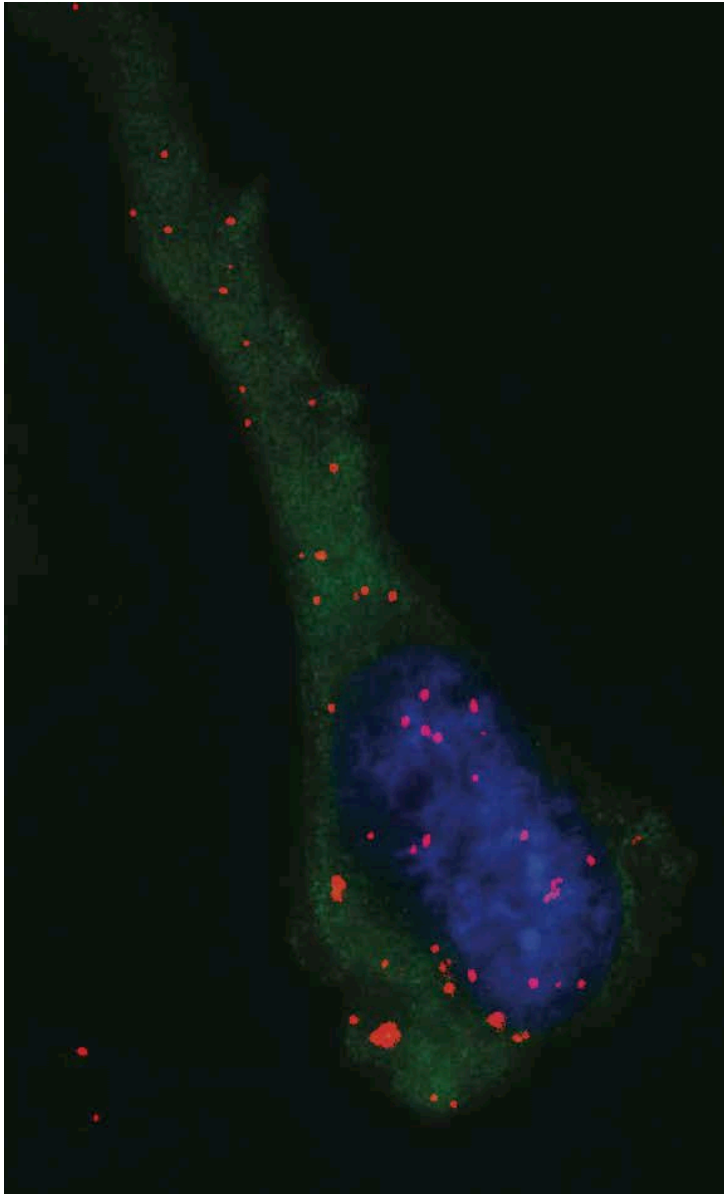
Schumacher, Bunse et al., Nature 2014; Patent WO 2013/102641 A1

Wird mutiertes IDH1 spezifisch von T-Zellen erkannt ?



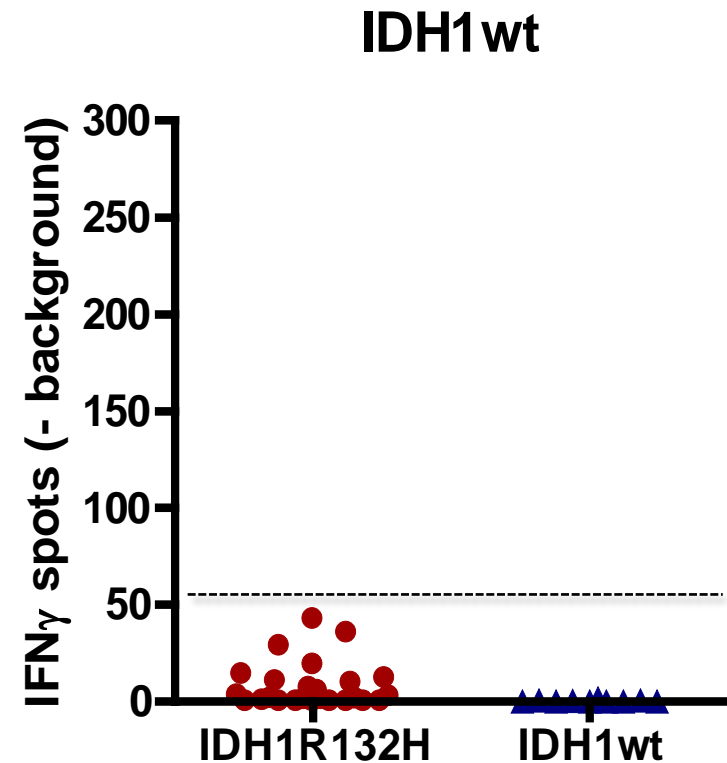
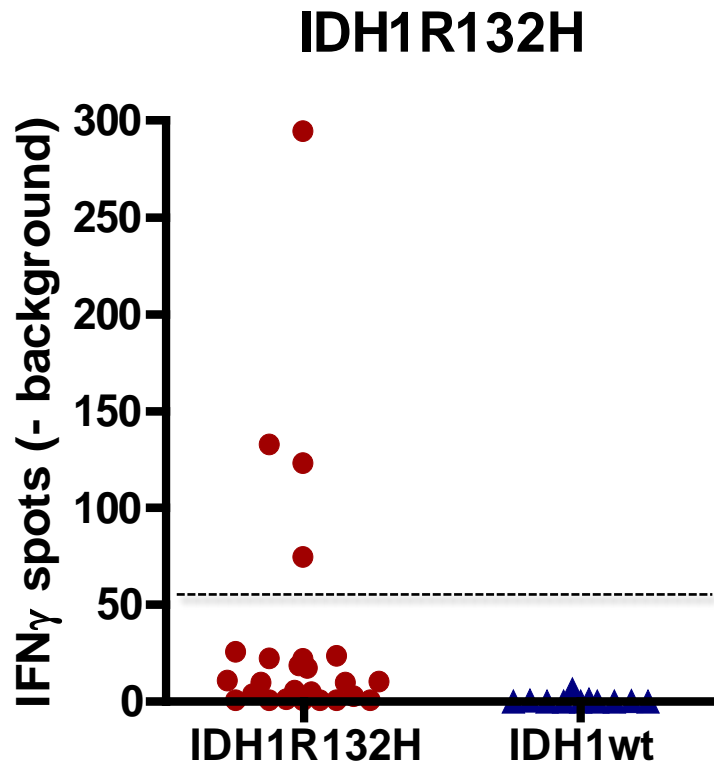
Schumacher, Bunse et al., Nature 2014; Patent WO 2013/102641 A1

Wird mutiertes IDH1 im Hirntumorgewebe präsentiert?

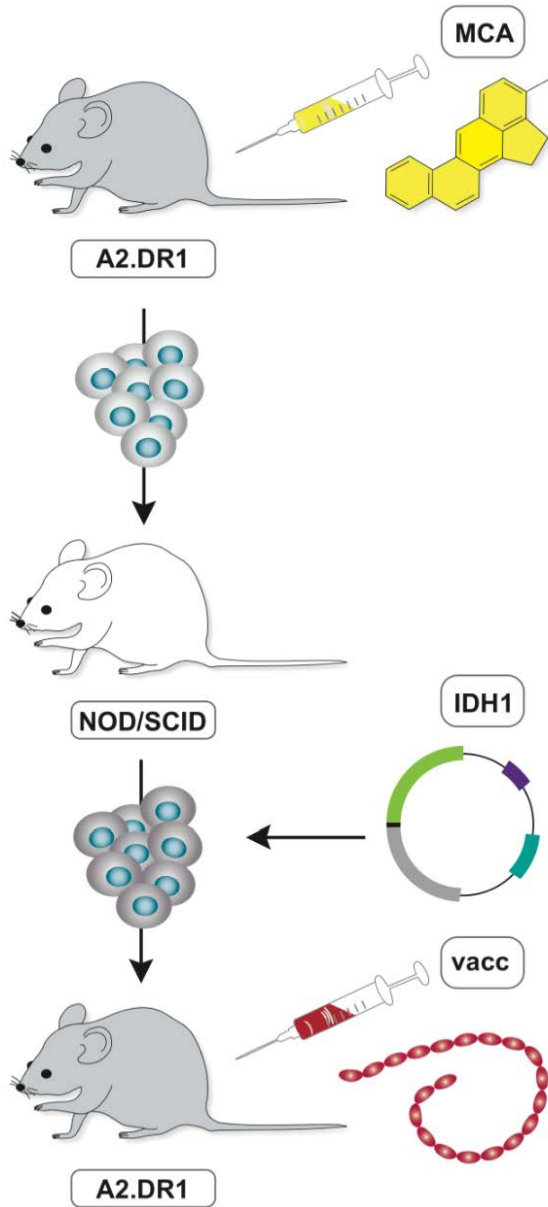


**Bunse, Schumacher et al.,
J Clin Invest 2015;
Patent EPA 14190538.0**

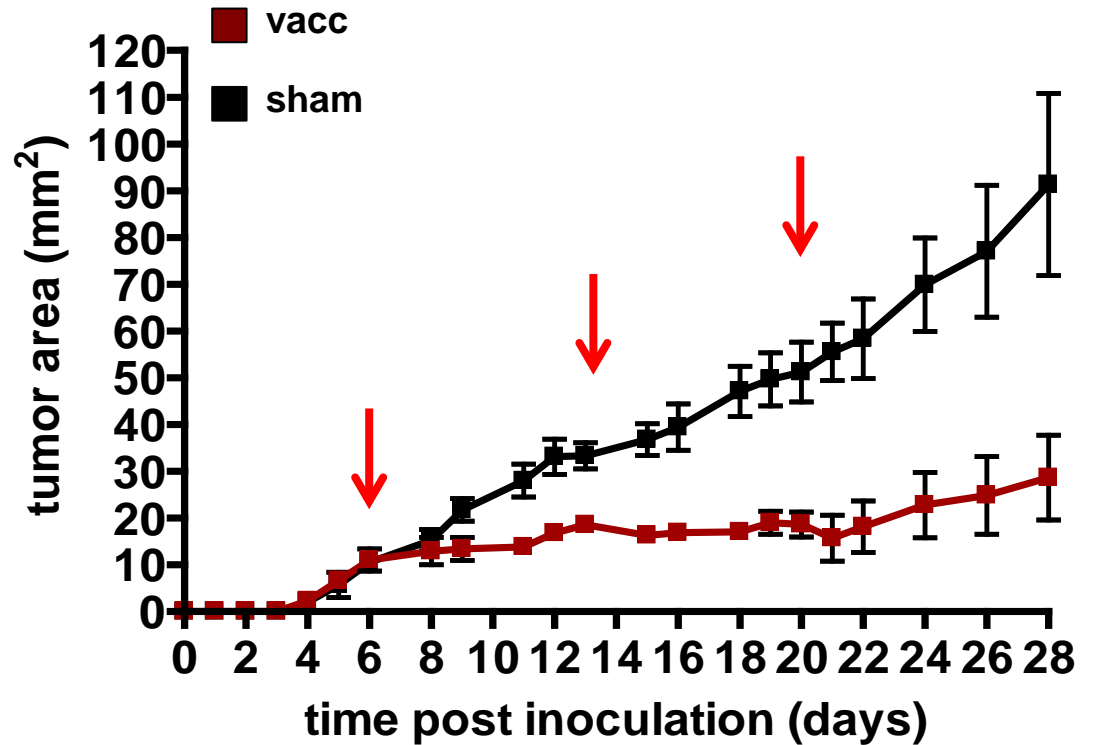
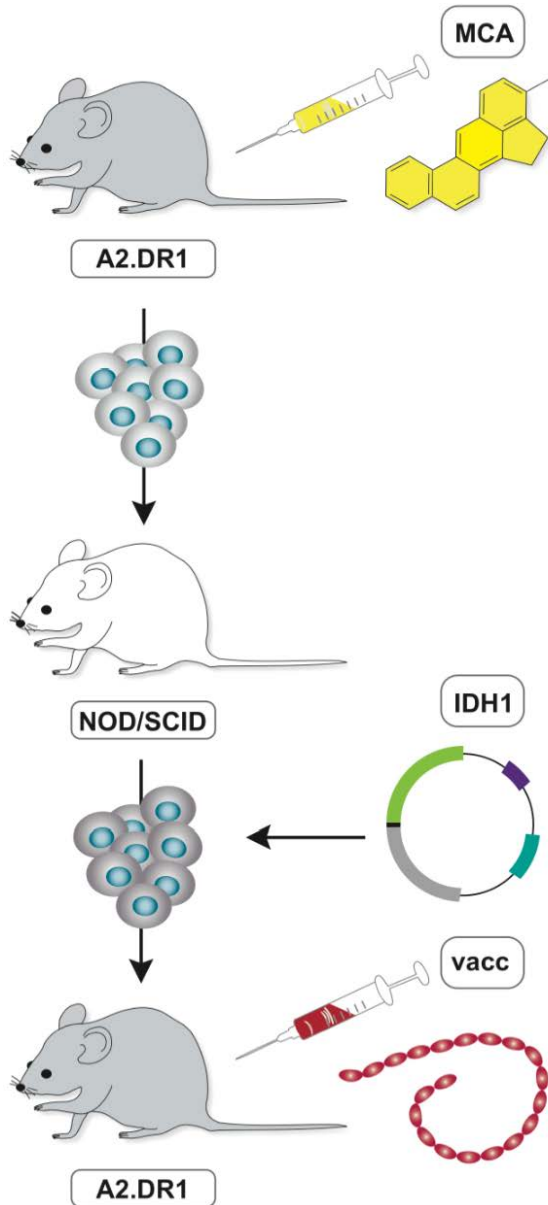
IDH1R132H-spezifische T-Zellen in Gliompatienten?



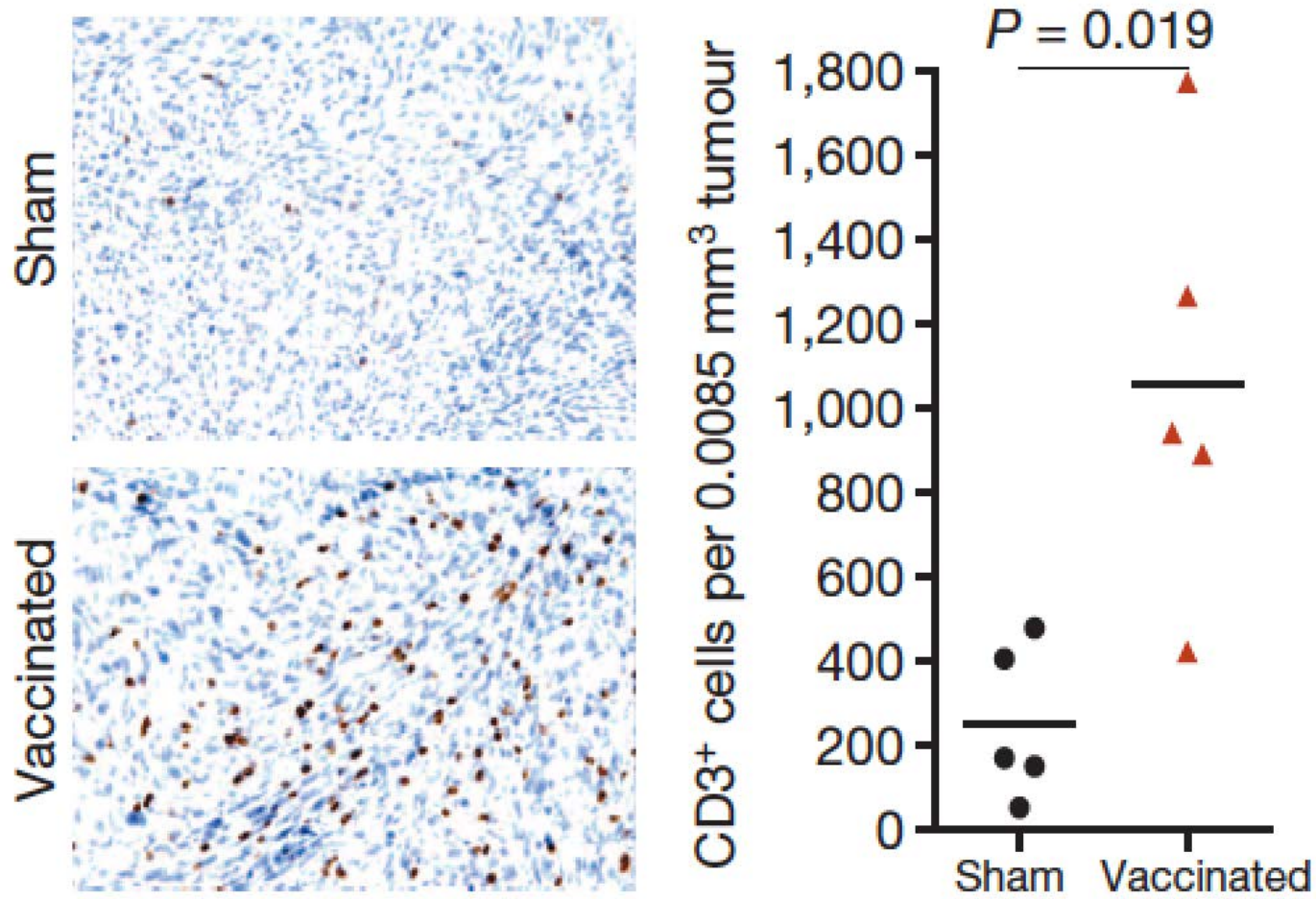
Ist eine Vakzinierung gegen IDH1R132H+ Tumore effektiv ?



Ist eine Vakzinierung gegen IDH1R132H+ Tumore effektiv ?

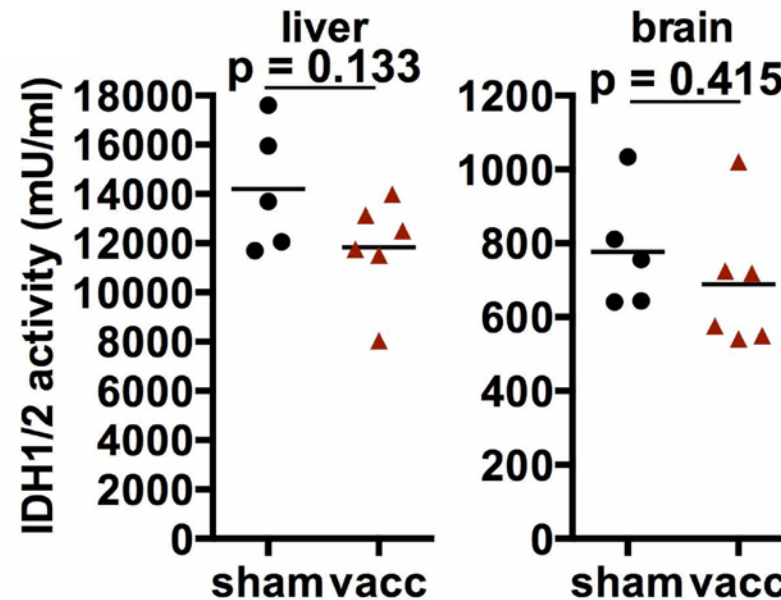


Infiltration von T-Zellen in Tumore nach Impfung



Keine spezifischen Nebenwirkungen der Impftherapie

ID	treatment	heart	lung	liver	kidney	stomach	intestine	brain
384	sham	-	-	minimal multifocal single-cell necrosis	n.d.	-	-	-
386	sham	-	-	-	n.d.	-	-	-
394	vacc	-	-	-	-	-	-	-
395	vacc	-	-	minimal extramedullary hematopoiesis	-	-	-	-
399	vacc	-	-	-	-	-	-	-
400	vacc	-	-	-	-	-	-	-
413	sham	-	-	-	-	-	-	-
419	sham	-	-	-	-	-	-	-
421	sham	-	-	-	-	-	-	-
431	vacc	-	-	-	n.d.	-	-	-
432	vacc	-	-	minimal extramedullary hematopoiesis	-	-	-	-
434	vacc	-	-	-	-	-	-	-
435	vacc	-	-	-	-	-	-	-



Eine klinische Impfstudie gegen IDH1R132H

- ° III / IV Gliom
- IDH1R132H
- ATRX-Verlust

Screening

EOS

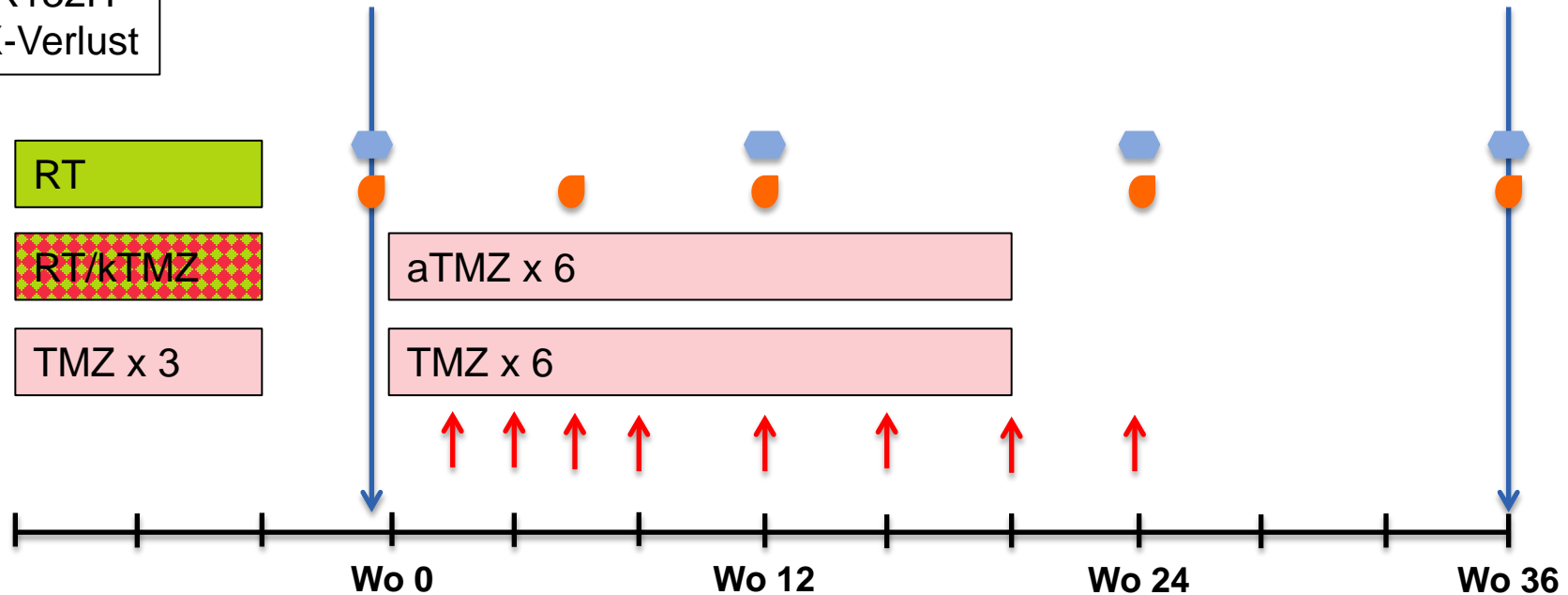
Kohorte 1 RT

Kohorte 2 RT/kTMZ

Kohorte 3 TMZ x 3

aTMZ x 6

TMZ x 6



RT: Radiotherapie (30 x 2 Gy)

aTMZ: adjuvante Temozolomid-Therapie (200 mg/m²; d1-5 / 28)

kTMZ: konkomitante Temozolomid-Therapie (75 mg/m² täglich für 6 Wochen)

↑ IDH1R132H-Vakzin / Montanide® mit Imiquimod (Wo 2,4,6,8,12,16,20,24)

■ MRT + Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

● Immunmonitoring (IDH1R132H-ELISA, EliSpot, T-Zell-Phänotypisierung)

Unterstützung der Impfstudiestudie gegen IDH1R132H



Neuroonkologische
Arbeitsgemeinschaft



Wilhelm Sander-Stiftung

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung



Deutsches Konsortium
für Translationale
Krebsforschung



KKE Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie

Simon Becker
Lukas Bunse
Melanie Keil
Katharina Ochs
Iris Oezen
Martina Ott
Katharina Rauschenbach
Theresa Schumacher
Jana Sonner

DKFZ

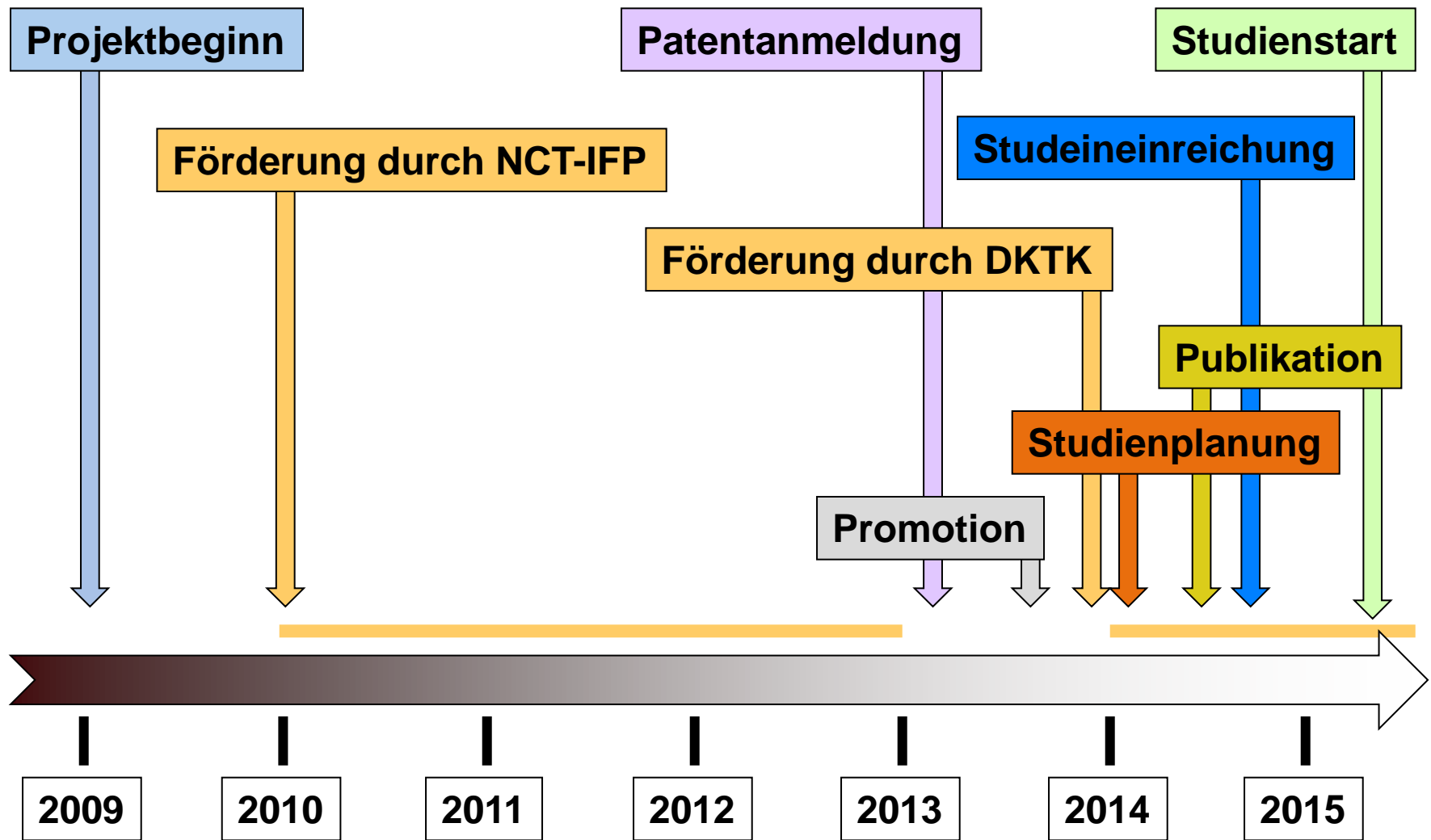
Translational Krebsforschung
Tumorimmunologie
Zellbiologie und Tumorbologie
Bildgebung und Radioonkologie
Funktionelle und strukturelle Genomik

Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen

Neuroonkologie - Neurologie
Neuropathologie - Neuroradiologie
Neurochirurgie - Radioonkologie
Immunologie – Hämatologie
GMP-Facility
NCT-Studienzentrale

Universität Tübingen
DKTK Partnerstandorte
TRON
Immatics

Entwicklung der IDH1-Impftherapie



Vielen Dank



dkfz.

GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION



50 Years – Research for
A Life Without Cancer