



Universitätsklinikum Heidelberg

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

50 Jahre – Forschen für  
ein Leben ohne Krebs

25. Juni 2014 (Koh)

gemeinsame Pressemitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums Heidelberg

## **Erste Erfolge auf dem Weg zur Impfung gegen Hirntumoren**

**Tumorimpfungen können den Körper im Kampf gegen den Krebs unterstützen. Voraussetzung für eine solche therapeutische Impfung sind Proteinstrukturen, in denen sich die Krebszellen von gesunden Zellen unterscheiden. Genmutationen der Tumorzellen bewirken häufig genau solche Unterschiede: Sie führen zu veränderten Proteinen, die von den Immunzellen erkannt werden können. Heidelberger Krebsforschern gelang es nun, einen mutationsspezifischen Impfstoff zu entwickeln, der eine Immunreaktion gegen ein in Hirntumoren verändertes Protein hervorruft. In der Zeitschrift *Nature* berichten sie, dass der Impfstoff bei Mäusen das Tumorwachstum stoppt. Um die Sicherheit der Impfung zu prüfen, ist bereits eine klinische Studie der Phase I in Planung.**

Astrozytome und Oligodendrogliome zählen zu den Gliomen, unheilbaren Hirntumoren, die aus den Stützzellen des zentralen Nervensystems hervorgehen. Die so genannten niedriggradigen Gliome, die eher langsam wachsen, breiten sich diffus im Gehirn aus und sind schwer vollständig zu entfernen. Auch Chemo- oder Strahlentherapie sind häufig nur begrenzt wirksam. Gliome können sich zu extrem aggressiven Glioblastomen entwickeln.

Niedriggradige Gliome haben eine besondere Gemeinsamkeit: In über 70 Prozent der Fälle tragen die Tumorzellen ein- und dieselbe Genmutation. Ein identischer Schreibfehler im Erbgut führt dazu, dass im Enzym Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) ein einziger, bestimmter Eiweißbaustein ausgetauscht wird: An Position 132 bauen die Krebszellen anstelle der im Original-Bauplan vorgesehen Aminosäure Arginin zumeist ein Histidin ein.

„Eine so häufige und hochspezifische Mutation ließ uns Immunologen sofort aufhorchen: Ein solcher Aminosäure-Austausch verleiht dem Protein in den Krebszellen neuartige immunologische Eigenschaften, die von den körpereigenen Abwehrzellen erkannt werden können“, sagt Prof. Dr. Michael Platten, der im Deutschen Krebsforschungszentrum die Abteilung Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie leitet und zugleich als Leitender Oberarzt in der Abteilung Neuroonkologie des Universitätsklinikums Heidelberg tätig ist.

Bei keiner anderen Tumorart tritt mit einer solchen Häufigkeit dieselbe Mutation auf. Mit einem hochspezifischen Antikörper, den Prof. Dr. Andreas von Deimling, Neuropathologe am Universitätsklinikum und DKFZ, entwickelt hat, kann das veränderte Protein zuverlässig nachgewiesen werden. Es ist auf allen Tumorzellen vorhanden und vollkommen tumorspezifisch. „Das bedeutet, dass wir mit einer Impfung, die das Immunsystem des Patienten gegen die veränderte IDH1 scharfmacht, den Tumor bekämpfen könnten, ohne gesunden Zellen zu schaden“, erklärt Michael Platten.

Gemeinsam mit einem Team von Ärzten und Wissenschaftlern aus dem Heidelberger Universitätsklinikum, dem DKFZ sowie von den Universitäten Mainz, Tübingen und Hamburg

gelang Michael Platten und seinen Mitarbeitern nun der erste Schritt zu einer mutationsspezifischen Tumorimpfung.

Die Forscher bauten den IDH1-Abschnitt mit der charakteristischen Mutation aus einzelnen Aminosäuren nach. Das aus 15 Bausteinen bestehende Peptid wurde so ausgewählt, dass es exakt in eines der Präsentations-Moleküle auf der Oberfläche der Tumorzellen passt. Das ist dringend erforderlich, denn Immunzellen reagieren ausschließlich dann auf ihr Zielmolekül, wenn es ihnen auf den so genannten MHC-Molekülen angeboten wird. Ohne passenden „Präsentierteller“ kommt keine Abwehrreaktion zustande.

Um vorhersagen zu können, ob der Impfstoff auch beim Menschen wirksam ist, nutzten die Forscher Mäuse, die mit MHC-Molekülen des Menschen ausgestattet waren. „Nach Impfung der Tiere mit dem Peptid konnten wir Immunzellen und Antikörper nachweisen, die das veränderte IDH1 der Tumorzellen, nicht aber das normale Enzym der gesunden Körperzellen spezifisch erkannten“, erläuterte Dr. Theresa Schumacher, Erstautorin der Studie.

Diese spezifische Immunreaktion nach der Impfung führte dazu, dass das Wachstum von Krebszellen mit der charakteristischen IDH1-Mutation in den Versuchstieren gestoppt wurde. Die Funktion des normalen IDH-Enzyms dagegen, das in allen gesunden Körperzellen eine Rolle im Energiestoffwechsel übernimmt, wurde durch die Impfung nicht beeinträchtigt.

„Bei einigen Patienten mit niedriggradigen Gliomen haben wir spontane Immunreaktionen gegen das veränderte IDH1 gefunden. Das ist ein gutes Zeichen dafür, dass eine Impfung mit dem Peptid das körpereigene Immunsystem tatsächlich im Kampf gegen die Krebszellen unterstützen kann“, erläutert Michael Platten. Die Heidelberger Ärzte sehen daher gute Erfolgschancen für eine solche „Immuntherapie“. In einer durch das Deutsche Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) unterstützten klinischen Studie der Phase I, die Anfang nächsten Jahres beginnen soll, wollen sie erstmals die Sicherheit des Peptid-Impfstoffs gegen IDH1-mutierte Gliome überprüfen.

„Niedriggradige Gliome können meist nicht vollständig operativ entfernt werden und kehren daher häufig wieder. Die Patienten würden also sehr von einem Impfstoff profitieren, der verhindert, dass der Tumor wieder auftritt“, sagt Prof. Wolfgang Wick, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neuroonkologie am Universitätsklinikum Heidelberg und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie am DKFZ.

Theresa Schumacher, Lukas Bunse, Stefan Pusch, Felix Sahn, Benedikt Wiestler, Jasmin Quandt, Oliver Menn, Matthias Osswald, Iris Oezen, Martina Ott, Melanie Keil, Jörg Balß, Katharina Rauschenbach, Agnieszka K. Grabowska, Isabel Vogler, Jan Diekmann, Nico Trautwein, Stefan B. Eichmüller, Jürgen Okun, Stefan Stevanović, Angelika B. Riemer, Ugur Sahin, Manuel A. Friese, Philipp Beckhove, Andreas von Deimling, Wolfgang Wick und Michael Platten: A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. Nature 2014, DOI: 10.1038/nature13387

**Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ)** ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

**Ansprechpartner für die Presse:**

Dr. Stefanie Seltmann  
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
T: +49 6221 42-2854  
E-Mail: [S.Seltmann@dkfz.de](mailto:S.Seltmann@dkfz.de)

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
T: +49 6221 42 2843  
E-Mail: [S.Kohlstaedt@dkfz.de](mailto:S.Kohlstaedt@dkfz.de)

E-Mail: [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)  
[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

**Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Heidelberg  
Krankenversorgung, Forschung und Lehre von internationalem Rang**

Das Universitätsklinikum Heidelberg ist eines der bedeutendsten medizinischen Zentren in Deutschland; die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg zählt zu den international renommierten biomedizinischen Forschungseinrichtungen in Europa. Gemeinsames Ziel ist die Entwicklung innovativer Diagnostik und Therapien sowie ihre rasche Umsetzung für den Patienten. Klinikum und Fakultät beschäftigen rund 13.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und engagieren sich in Ausbildung und Qualifizierung. In mehr als 50 klinischen Fachabteilungen mit ca. 2.200 Betten werden jährlich rund 116.000 Patienten voll- bzw. teilstationär und rund 1.000.000 mal Patienten ambulant behandelt. Das Heidelberger Curriculum Medicinale (HeiCuMed) steht an der Spitze der medizinischen Ausbildungsgänge in Deutschland. Derzeit studieren ca. 3.500 angehende Ärztinnen und Ärzte in Heidelberg.

[www.klinikum.uni-heidelberg.de](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de)

**Ansprechpartner für die Presse:**

Dr. Annette Tuffs  
Leiterin Unternehmenskommunikation / Pressestelle  
des Universitätsklinikums Heidelberg und der  
Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg  
Tel.: 06221 56-4536  
E-Mail: [annette.tuffs@med.uni-heidelberg.de](mailto:annette.tuffs@med.uni-heidelberg.de)

Julia Bird  
Referentin Unternehmenskommunikation / Pressestelle  
des Universitätsklinikums Heidelberg und der  
Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg  
Tel.: 06221 56-7071  
E-Mail: [julia.bird@med.uni-heidelberg.de](mailto:julia.bird@med.uni-heidelberg.de)