

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN geplant	2. Type of Report Schlussbericht
3a. Report Title Entwicklung eines immunologisch wirksamen therapeutischen Impfstoffs zur Behandlung von Glioblastomen	
3b. Title of Publication IMA950: A NOVEL MULTI-PEPTIDE CANCER VACCINE FOR TREATMENT OF GLIOMA	
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s)) Prof. Dr. rer nat Herold Mende Prof. Dr. med. Philipp Beckhove	5. End of Project 30.06.2009
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s)) Oliver Schoor, Norbert Hilf, Valérie Dutoit, Toni Weinschenk, Steffen Walter, Peter Lewandrowski, Sylvia Flohr, Claudia Trautwein, Cécile Gouttefangeas, Stefan Stevanović, Hans-Georg Rammensee, Philipp Beckhove, Christel Herold-Mende, Pierre-Yves Dietrich, Harpreet Singh	6. Publication Date 19. April, 2010
	7. Form of Publication Poster
8. Performing Organization(s) (Name, Address) Universitätsklinikum / NCT, INF 350, 69120 Heidelberg	9. Originator's Report No. 2
	10. Reference No. 0315120 B
	11a. No. of Pages Report 14
	11b. No. of Pages Publication 1
	12. No. of References 7
13. Sponsoring Agency (Name, Address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	14. No. of Tables 0
	15. No. of Figures 0
	16. Supplementary Notes
17. Presented at (Title, Place, Date): Annual Meeting of the American Association for Cancer Research in Washington D.C. on the 19th April, 2010.	

18. Abstract

Innerhalb des Projektes sollte im Rahmen einer Zusammenarbeit der Firma *immatics* biotechnologies GmbH mit dem Universitätsklinikum Heidelberg ein immunologisch wirksamer Impfstoff zur Behandlung des Glioblastoms entwickelt werden. Die Peptid-basierte, aktive Immuntherapie von *immatics* stellt eine Möglichkeit dar, das körpereigene Immunsystem spezifisch gegen Merkmale von Tumoren auszurichten. Induzierte Killer-T-Zellen erkennen Tumor-assoziierten Peptide (TUMAPs) auf den HLA-Oberflächenrezeptoren der Krebszellen, Aufgabe der universitären Partner war es, neben der Bereitstellung von Patientenproben zur Identifikation relevanter TUMAPs, einerseits nachzuweisen, ob gegen neu identifizierte TUMAPs bereits spontane T-Zellantworten bestehen, die sich im Rahmen einer Impfung zum Nutzen des Patienten reaktivieren lassen. Andererseits sollte in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden, in welchem Ausmaß die nachgewiesenen TUMAPs auch von Tumoren anderer Glioblastompatienten in breitem Umfang exprimiert werden und sich somit für den Einsatz in einem Impfstoff eignen.

Im Einzelnen wurden folgende Verfahren/Methoden eingesetzt: ELISpot –Assay und Durchflußzytometrie zur Identifikation TUMAP-spezifischer T-Zellen, Immunhistochemie zur Quantifikation der Expression relevanter Tumorantigene in Gliomgeweben. Das Uniklinikum konnte insgesamt Proben von 33 Hirntumorpatienten aus vitalen Tumoranteilen zur Analyse bei *immatics* zur Verfügung stellen. Die klinischen Daten der entsprechenden Patienten wurden für spätere vergleichende Analysen erhoben und werden regelmäßig aktualisiert. Antragsgemäß wurden Blutproben von insgesamt 100 frisch operierten Gliompatienten für die Analyse von ex vivo T-Zellvorläufern gegen selektierte immunogene TUMAPs in Gliompatienten gewonnen. Ein Set von insgesamt 10 Gliom-assoziierten TUMAPS wurde auf spontane Erkennung durch Gedächtnis T-Zellen von Gliompatienten mit Hilfe des IFN-gamma Elispot Assays untersucht. Einige Peptide (insbesondere CSP, NES001, PTP002 und MET001) stellen demnach interessante Zielantigene spontaner zytotoxischer T-Zellantworten bei vielen getesteten Patienten dar, während andere Antigene (z.B. CHI, NES004 und MET005) eine deutlich schwächere Immunogenität aufweisen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprechen für eine besonders hohe Immunogenität und immunologische Relevanz bei Gliompatienten der TUMAPS CSP, NES001, PTP002 und MET001, so dass insbesondere diese Antigene interessante Kandidaten für eine Weiterentwicklung der Vakzine darstellen könnten. Immunhistochemisch erfolgte eine Beurteilung, wie häufig die jeweiligen Antigene in Gliomen zu finden sind und wie homogen sie exprimiert werden. Von besonderem Interesse im Hinblick auf die therapeutische Anwendung war die Expression potenzieller TUMAPs in Rezidivtumoren. Die Auswertungen wurden für die Auswahl geeigneter Antigene für den zu entwickelnden Impfstoff herangezogen. Diese Proteinexpressiondaten der TUMAP-Gene ergänzten in hohem Maße die durch *immatics* generierten Daten zur mRNA-Expression der Ursprungsgene und zur Präsentation der TUMAPs auf der Zelloberfläche. Die durch das geförderte Projekt erhaltenen Daten stellen eine wichtige Grundlage für die zukünftig im Rahmen der geplanten klinischen Studien beabsichtigten wissenschaftlichen Begleituntersuchungen dar.

19. Keywords

Tumor associated peptides, glioma, immunotherapy, T cells

20. Publisher

21. Price

Ansprechpartner
Prof. Dr. Christel Herold-Mende
Prof. Dr. Philipp Beckhove
Tel: 06221-56 39504

Universitätsklinikum
NCT, Otto-Meyerhof-Zentrum
INF 350
69120 Heidelberg

Veröffentlichung der Ergebnisse von Forschungsvorhaben im Programm

Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten

„Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 031 5120 B gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor“.

Forschungsvorhaben: BioChancePLUS-4: Entwicklung eines immunologisch wirksamen therapeutischen Impfstoffs zur Behandlung von Glioblastomen

Förderkennzeichen: 0315120 B

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum / NCT, INF 350, 69120 Heidelberg

Endbericht

ZE: <i>Universitätsklinikum Heidelberg</i>	Förderkennzeichen: 031 5120B
Vorhabensbezeichnung: Entwicklung eines immunologisch wirksamen therapeutischen Impfstoffs zur Behandlung von Glioblastomen	
Laufzeit des Vorhabens: 01.08.2007 – 30.06.2009	
Berichtszeitraum: 01.08.2007-30.06.09	

I Kurze Darstellung

1 Aufgabenstellung

Innerhalb des Projektes sollte im Rahmen einer Zusammenarbeit der Firma *immatics* biotechnologies GmbH mit dem Universitätsklinikum Heidelberg ein immunologisch wirksamer Impfstoff zur Behandlung des Glioblastoms entwickelt werden. Die *immatics* biotechnologies GmbH ist ein biopharmazeutisches Unternehmen am Standort Tübingen, das gemeinsam mit akademischen Kooperationspartnern Peptid-basierte Wirkstoffe für den Einsatz in der Therapie schwerer Krebserkrankungen entwickelt. Herkömmliche Therapieverfahren wie Chemotherapie und Radiotherapie sind nur begrenzt oder gar nicht zielgerichtet einsetzbar. Im Gegensatz hierzu stellt die Peptid-basierte, aktive Immuntherapie von *immatics* eine Möglichkeit dar, das körpereigene Immunsystem spezifisch gegen Merkmale von Tumoren auszurichten. Killer-T-Zellen, die durch die immunogenen Peptide aktiviert worden sind, erkennen diese Tumor-assoziierten Peptide (TUMAPs) auf den HLA-Oberflächenrezeptoren der Krebszellen wieder, unabhängig davon, ob es sich bei den Krebszellen um Zellen eines restlichen Primärtumors oder um Zellen von (Mikro-)metastasen, fernab des Primärtumors, handelt. Durch das XPRESIDENT™-Verfahren von *immatics*, welches erstmals die Bestimmung Tumor-assoziiertes, antigener Peptide direkt von primärem Tumorgewebe ermöglicht, verfügt *immatics* über einen Technologievorsprung, dessen Besonderheit in der raschen Definition vielversprechender und patentfähiger Wirkstoffkandidaten begründet liegt.

Aufgabe der universitären Partner war es neben der Bereitstellung von Patientenproben einerseits nachzuweisen, ob gegen die neu zu identifizierenden TUMAPs bereits spontane T-Zellantworten bestehen, die sich im Rahmen einer Impfung zum Nutzen des Patienten reaktivieren lassen. Andererseits sollte in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden, in

welchem Ausmaß die nachgewiesenen TUMAPs auch von Tumoren anderer Glioblastompatienten in breitem Umfang exprimiert werden und sich somit für den Einsatz in einem Impfstoff eignen (siehe II.1).

2 Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Vorhaben wurde an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Ausführende Stelle: am Universitätsklinikum Heidelberg 1) NCT/Neurochirurgische Universitätsklinik Prof. Dr. Christel Herold-Mende und 2) NCT/AG Immuntherapie Prof. Dr. Philipp Beckhove) in Zusammenarbeit mit der Firma *immatics* biotechnologies GmbH, Tübingen durchgeführt.

3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben wurde in elf Arbeitspakete gegliedert und erstreckte sich über einen Zeitraum von 23 Monaten. Drei dieser Arbeitspakete wurden von den Kooperationspartnern am Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführt (siehe II.1). Das Projekt konnte außerordentlich erfolgreich mit der Entwicklung des Wirkstoffkandidaten IMA950 zur Behandlung des Glioblastoms abgeschlossen werden. IMA950 wird voraussichtlich bereits 2010 in die klinische Phase I-Entwicklung eintreten, in der bereits Glioblastom-Patienten mit IMA950 behandelt werden.

4 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde, insbesondere unter

4.1 Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden

Im Einzelnen wurden folgende Verfahren/Methoden eingesetzt:

- *In vitro*-T-Zell-Kultur humaner PBMC
- ELISpot
- Durchflußzytometrie
- Immunhistochemie

sowie übliche Routineverfahren zur Lyophilisation, Aufreinigung von Peptiden, etc.¹⁻⁵