

**Laudatio
von
Prof. Dr. Rolf M. Zinkernagel**

**anlässlich der Verleihung
des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-
Preises
2015**

**an
Prof. Dr. James P. Allison
und Prof. Dr. Carl H. June**

**Paulskirche, Frankfurt am Main
14. März 2015**

Es gilt das gesprochene Wort

Anrede,

Es ist für mich eine große Ehre, Sie hier in der Paulskirche im Namen des wissenschaftlichen Komitees zum 161. Geburtstag von Paul Ehrlich und zur Verleihung der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises 2015 begrüßen zu dürfen. Besonders begrüße und beglückwünsche ich die beiden Laureaten, Carl June und Jim Allison.

Diese zwei amerikanischen Immunologen haben geholfen, eine klinisch-immunologische Antikrebstherapie zu etablieren und sind deshalb wunderbare Kandidaten für einen Ehrlich-Darmstaedter-Preis. Sie haben die Idee der immunologischen Magic Bullet von Ehrlich umgesetzt. Das heißt eine zauberhafte, effiziente und spezifische Zauberkugel schafft ein Problem aus der Krankheitswelt. Diesen Traum, dass die spezifische Bindung von Farbe, Antikörpern oder Chemotherapeutika an Gewebe oder Zellen daher auch einen spezifischen Effekt haben sollten, hat Ehrlich selber mit dem Salvarsan gegen Syphilis erreicht, aber noch nicht immuntherapeutisch. Jetzt nach 100 Jahren sind immunologische Magic Bullets Realität geworden, auch dank unserer Preisträger.

Ich will Ihnen im Folgenden das Problem Krebs und Immuntherapie von Krebs etwas veranschaulichen und dann die zwei Preisträger vorstellen.

Lassen Sie mich zuerst ganz allgemein das Problem Krebs darstellen. Es gibt 2 große Gruppen von Krebsen, die des Blutes (Lymphome und Leukämien) und die der soliden peripheren Organe. Dort nennen wir die epithelialen Krebse Karzinome und die bindegewebigen Krebse Sarkome. Krebse kommen irgendwann nach dem 30. Lebensjahr auf, d.h. nach der Fortpflanzung. Ganz im Gegenteil zu Infektionskrankheiten, etwa den Kinderkrankheiten wie Masern, Polio oder Diphtherie, die vor der Pubertät überlebt werden müssen. Immunabwehr wirkt sehr gut gegen akute Infektionen, aber nicht, oder nur beschränkt, gegen Krebs, sonst hätten wir ja das klinische Problem nicht. Wir müssen zur Kenntnis nehmen, dass wir Menschen eigentlich optimiert sind um 20 bis 25 Jahre alt zu werden. Zu den Zeiten der Römer lag die mittlere Lebenserwartung bei 18 Jahren. Vor dem Alter von 25 Jahren leiden wir kaum an Krebsen oder Autoimmunerkrankungen. Krebse sind also vor allem auch eine Alterskrankheit. Dies ist alles sehr kurz formuliert und deshalb politisch inkorrekt, aber Biologie kümmert sich nur um die Sicherung der nächsten Generationen.

Ich unterscheide bewusst zwischen Blutzellenkrebs und Krebs der soliden Organe, weil die Ersteren sich im Immunsystem selber entwickeln und weiße Blutkörperchen inkl. Lymphozyten, also Immunzellen umfassen, im Gegensatz zu den Letzteren, die sich außerhalb des Immunsystems entwickeln, eben in den peripheren Organen wie Lunge, Prostata, Uterus-Hals, etc.. Diese Aufteilung entspricht auch den Immunabwehrmöglichkeiten. Ein Krebs innerhalb des Immunsystems muss sich immunologisch unsichtbar machen. Blutzellenkrebs tun das, indem sie entweder die erkennbaren Tumorantigene abschalten, oder die Präsentiermechanismen unterdrücken, oder sehr viel schneller wachsen, oder eine Kombination davon. Solide periphere Tumore (Karzinome, Sarkome) hingegen, werden vom Immunsystem vorerst einmal gar nicht bemerkt. Sie fangen als eine Zelle an und werden immunologisch und klinisch bis zu einer Größe von etwa einem 1ml oder einem Würfelzucker fast nie bemerkt. Ein Würfelzucker Gewebe entspricht etwa 1000 Mio. (10⁹) Tumorzellen, sind also schon ein gewaltiges immunologisches Problem. Das hat zwei Gründe: 1.) Weil die Tumorzellen oder Antigene in der Frühphase nicht in den Lymphknoten oder die Milz gelangen, merkt das Immunsystem nicht, dass da draußen etwas los ist und 2.) kommt dazu das numerische Problem, dass die möglicherweise angeworfene Immunantwort viel zu schwach ist um mit dem Milliarden-Tumor-Zellproblem fertig zu werden. Aus

dieser vereinfachten Gegenüberstellung ist auch klar, dass Anti-Tumormedikamente wie Zellgifte (Zytostatika) über das Blut sehr gut an den Blutkrebs gebracht werden können. Dies ist nicht der Fall bei soliden peripheren Tumoren, wo Diagnose und Substanzverteilung verzögert und schwierig sind. Die Behandlung von diesen Tumoren braucht vor allem gute Chirurgen, zellzerstörende Maßnahmen, wie z.B. die Bestrahlung, eine zytotoxische Behandlung oder monoklonale Antikörper gegen Tumorzellen. Diese Therapien sind mehr oder weniger wirksam. Neuerdings mehr, weil es auch hochspezifische, d.h. vor allem die Tumorzellen adressierenden Therapeutika gibt, wie zum Beispiel das Gleevec. Ein großes Problem ist, dass jede Maßnahme gegen Krebszellen (wie bei der Anwendung von Antibiotika) dazu führt, dass therapieresistente Tumorzellen selektioniert werden, sodass das zuvor effiziente Medikament nicht mehr wirkt. Hier setzt der Therapievorschlag von Carl June ein, der neuartige genetisch übertragene T-Zellaktivitäten kreiert hat, die gegen diese ansonsten resistenten Blutkrebsse wirken.

Bei peripheren soliden Tumoren wie Karzinomen und Sarkomen werden vor allem chirurgische Möglichkeiten ausgeschöpft, denn was weg ist, ist weg. Bestrahlung oder zellzerstörende Therapien, werden auch breit angewendet. Immunologisch sind diese Tumore aber sehr schwierig anzugehen, weil sie eben nicht im Blut und Immunsystem selbst sind und immunologisch schwer zugänglich sind. Melanome (und andere Entwicklungstumore wie Hypernephrome) gehören auch zu den peripheren soliden Tumoren, haben aber den Vorteil, dass man sie relativ früh sieht, wenn sie in der Haut sind, selten auch spontan verschwinden, was schon nach Immunabwehr riecht. Dabei ist Tumor Entzündung für die Rekrutierung von immunologischen Effektor-Mechanismen essenziell. Hier kommen die Verdienste von Jim Allison zur Sprache, der versucht hat, die immunen T-Zellen im Patienten so anzuheizen, dass sie in die peripheren Tumorgebiete auswandern, was dort die Abstoßung des Tumors verbessert.

Die sogenannte Immuntherapie, bei der immunologische Werkzeuge verwendet werden, um Tumore zu kontrollieren oder sogar zu eliminieren, hat bis vor wenigen Jahren enttäuschend wenig Erfolge gezeigt. Jim Allison hat in den letzten 10 Jahren einen Antikörper gegen eine T-Zell-Oberflächenstruktur, CTLA4 genannt, verwendet, der T-Zellen aktiver, effizienter, ungebremster und deshalb klinisch, wirksam macht. Ob das so stimmt, weiß niemand, aber es wirkt bei 1/3 bis der Hälfte der Patienten mehr oder weniger, und das ist sehr gut.

Damit sind wir schon bei unseren zwei Preisträgern, die wir heute ehren. Dabei wollen wir nicht vergessen, dass wir alle neben vermehrtem Wissen und neuen Einsichten mit viel Glück auf den Schultern von Riesen stehen, und deshalb ein bisschen weiter sehen. So ist der von Jim Allison entwickelte Antikörper gegen CTLA4 ursprünglich von Pierre Goldstein beschrieben worden und erst Ende der 80er Anfang der 90er Jahre, zusammen mit CD28 funktionell analysiert worden. Gleiches gilt für den Anti CD19 Antikörper, den Carl June in seinem chimaeren T-Zell-Attack-Modell verwendet. CD19 war ursprünglich von Honjo molekular definiert und von Pardoll, Ledbetter und Bluestone mit Antikörpern in der Funktion studiert worden. Basierend auf diesen vielen Vorarbeiten haben unsere beiden Laureaten gegen viele Widerstände diese Immunwerkzeuge soweit etabliert und klinisch geprüft, dass sie heute therapeutisch angewendet werden können.

Ich fasse hier zusammen, vieles ist möglich, viele Ideen sind gut, aber Ideen sind billig, wirklich erfolgreich ist nur, wer solche Ideen in Experimente und medizinisch/klinische Forschung umsetzt und zeigt, was gegen Krankheit wirkt und was nicht.

Der große Beitrag von Jim Allison zum Gebiet der Onkologie und Immunologie war, dass er anfänglich nicht nur die Stimulatoren und die Bremsen von immunen T-Zellenantworten wesentlich mit beschrieben hat, sondern auch das Konzept mitentwickelt hat, dass Zelloberflächenmarker, wie das CTLA4 auf T-Zellen (CTLA4 für common (gemeinsames) Lymphozyten Antigen) zur Immunabwehr gegen Tumore klinisch verwendet werden können. Vereinfacht gesagt, CTLA4 wirkt wie eine T-Zellbremse. Die Folge davon ist mindestens theoretisch, dass nicht nur Tumore, sondern auch Virus-infizierte Zellen in peripheren soliden Organen (z.B. Prostata oder Uterushals) von diesen T-Zellen wenig effizient angegriffen und eliminiert werden. Dr. Allison hat monoklonale Antikörper gegen CTLA4 entwickelt und zusammen mit GSK Glaxo Smith Kline, als Ipilimumab klinisch verwendet. Dieser Antikörper kann das CTLA4 Antigen und damit die gebremste Antwort von T-Zellen wieder deblockieren und wurde für Krebstherapien 2011 durch die Federal Drug Administration (FDA) in den USA für gewisse Krebstherapien, z.B. Melanom, zugelassen. Das hat Dr. Allison zu sehr breiter Anerkennung und zu Ehren geführt, vor allem aber hat es ihm die Dankbarkeit von sehr vielen Patienten gebracht.

Jim Allison wurde in Austin, Texas geboren und wollte wie sein Vater Arzt werden und wurde dabei von der Immunologie fasziniert. Nach dem PhD an der Universität von Texas in Austin, 1973, arbeitete er an der Scripps Klinik and Research Foundation in La Jolla, CA, wo wir uns als Postdocs begegnet sind, dann an der Stanford School of Medicine und am Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Dank seiner Arbeiten über CTLA4 und CTLA4-Blockade wurde er Professor an der University of California Berkeley, 1997 wurde er Mitglied der National Academy of Science, USA. 2005 erhielt er den William B. Coley Award in Tumorummunologie, 2014 den Laster Award und wurde 2012 an das MD Anderson Cancer Center als Direktor des Zentrums für Immuntherapie berufen. Jetzt, 40 Jahre nach der Entdeckung von monoklonalen Antikörpern und 30 Jahre nach der Entdeckung von Anti-CTLA4 und anderen z.B. Anti-PD1 Antikörpern stehen wir vor einem echten Durchbruch in der Krebsbehandlung, wenn auch nicht für alle Patienten, doch für viele.

Carl June ist Professor für Immuntherapie an der Perelman School of Medicine und Chef des Translational Research Programms am Abramson Center der Universität von Philadelphia. Er ging durch die Naval Academy in Anápolis, dann studierte er Medizin am Baylor College in Houston, war für 2 Jahre im WHO Labor in Genf, mit Immunität gegen Malaria beschäftigt und ging dann zu Dr. E Thomas am Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle, wo er 1983 bis 1986 Transplantationsbiologie und Medizin studierte. Zurück am Naval Medical Research Institut in Washington startete er ein Immunzelltherapie Programm. Carl June hat in den frühen Jahren vor allem Oberflächenantigene studiert und versucht, diese zu benutzen, um zytotoxische T-Zellen so zu aktivieren, dass ihre Effizienz verbessert wurde. Im Jahr 2011, also etwa zur gleichen Zeit des Durchbruchs für den Anti CTLA4 Antikörper, publizierte Carl June mit seiner Gruppe die Behandlung weniger Patienten mit einer, gegenüber anderen Behandlungen, resistenten Leukämie. Dafür verwendete er vom Patienten entnommene und im Labor manipulierte T-Zellen, denen mittels ausgeklügelter Molekularbiologie ein zusammengesetzter, sogenannter chimärer Antigenrezeptor (CAR), genetisch übertragen worden ist. Dieser chimäre T-Zell Rezeptor setzt sich zusammen aus einem Antikörperteil, der spezifisch ist für das Lymphozyten Oberflächenantigen CD19, kombiniert mit einem Teil eines sogenannten stimulatorischen T-Zell Signals. In Laborkulturen werden diese veränderten Patienten-Zellen mehr als 1000-fach vermehrt und nach 2 bis 3 Wochen mittels einer Transfusion dem Patienten zurück infundiert. Beim ersten Patienten kam es zu einer offenbar vollständigen Kontrolle der Leukämie und weitere Patienten zeigten einen

ähnlichen Trend. Die Therapie ist noch nicht ganz so weit, dass sie heute allgemein verwendet werden kann. Die FDA Zulassung ist noch nicht ausgesprochen worden, aber diese Therapie wird seit 3 Jahren in Zusammenarbeit mit Novartis weiter getrieben, mit der Hoffnung, dass die Phase 3 klinischen Versuche die bisherigen guten Resultate bestätigen. Es wird noch einige Zeit dauern, bis diese Idee breiter und hoffentlich auch auf solide Tumore angewendet werden kann. Diese Therapie braucht immer T-Lymphozyten des Patienten selbst, in die spezielle chimärische Antigenrezeptoren hineingebracht werden müssen. Das ist aufwendig und ist eine individuelle Immuntherapie, d.h. kompliziert. Aber in den Fällen, wo andere Mittel über kurz oder lang nicht mehr nutzen, z.B. bei Resistenzen, ist diese neue Therapie sehr vielversprechend.

Der Verdienst von Carl June ist es, die Idee Patienten T-Zellen so umzuprogrammieren und klinisch einzusetzen, dass sie in großer Zahl im Patienten gegen gewisse Krebse effizient sind.

Auch wenn diese Feier heute mit unseren beiden Laureaten markiert, wie weit wir es Dank Immunologie endlich gebracht haben, dürfen wir nicht vergessen, es hat mehr als 100 Jahre lang gedauert bis Ehrlichs Idee von der Immuntherapie so weit gekommen ist und dass das Problem Krebs nur zu einem kleinen Teil als gelöst oder therapierbar dargestellt werden darf. Das Feld bleibt weit offen, aber die beiden Laureaten haben gezeigt, dass heute möglich ist, was man bis vor kurzem nicht für möglich gehalten hat. Für die jungen Forscher, aber vor allem für uns alternde Mitbürger, bleibt zugleich viel Hoffnung auf weitere Fortschritte, vor allem was die Abstoßung und Kontrolle peripherer solider Karzinome und Sarkome betrifft. Diese bleiben über die nächsten paar Jahrzehnte die anspruchsvollsten Probleme in der Immuntherapie von Tumoren.

Zum Abschluss nochmals unsere herzliche Gratulation an Jim Allison und Carl June und unsere besten Wünsche für weiteres Gelingen!