

## Die Plazenta als Lehrmeister

**Neue Therapien.** Die „Immuntricks“ der Plazenta untersucht Prof. Gottfried Baier mit seinem Team an der Sektion für Zellgenetik der Medizinischen Universität Innsbruck, um völlig neue - und weitaus treffsichere Krebs-Immuntherapien zu entwickeln.

**Herr Prof. Baier, Sie haben im April die 5 Jahres ERC-Förderung für Ihr „Hope“ Projekt erhalten, außerdem können Sie in Ihrem Christian-Doppler-Labor in den kommenden sieben Jahren pharmakologische Krebsimmuntherapie weiter vorantreiben. Worin liegt die Besonderheit Ihrer Arbeit?**

**Gottfried Baier:** Vorausgeschickt: in unserem Körper entstehen täglich neue Krebszellen, die ein gesundes Immunsystem problemlos bekämpfen kann. Der Immunonkologe hat daher drei provokative Dogmen: 1. Krebs ist immer auch eine Immunerkrankung, das Immunsystem des Krebspatienten hat im Kampf gegen

die Krebszelle ja sträflich versagt. 2. Wenn man den Krebs daher besser behandeln, in Zukunft auch heilen will, muss man das Immunsystem reaktiven lernen. Das bedeutet 3., der beste krebstherapeutische Zielangriffspunkt liegt nicht in der Krebszelle selbst, sondern in der Immunzelle des Krebspatienten.

Die Immunonkologie konnte in den letzten 5 Jahre sogenannte Immune-Checkpoints namens PD-1 und CTLA-4, also inhibitorische Oberflächenmoleküle der Immunzellen, therapeutisch nutzen. Das Problem ist, dass diese historisch ersten Immunkrebstherapeutika, die extrem teuer sind - wir reden hier von weit über 100.000 Euro pro Jahr für einen Patienten - und daher zur Behandlungen zumeist „last in line“, sprich wenn klassische Behandlungsformen nicht angeschlagen haben angewendet werden können. Außerdem wirken diese bisherigen Immunkrebstherapeutika relativ unspezifisch, das bedeutet, nicht nur auf den Tumor, sondern im ganzen Körper, womit es zu massiven Nebenwirkungen kommen kann. Zudem gibt es das Problem mit der Diffusion: diese Antikörper sind groß und kommen oft gar nicht ausreichend in das Tumorgewebe.

Viel geeigneter wären daher „small molecule Immune-Checkpoint inhibitors“. Denn solche deutlich kleinere, sprich niedermolekulare Wirkstoffe würde eine stark verbesserten Diffusion des Arzneimittels in das Tumorgewebe ermöglichen und würde auch das Problem

mit den enormen Kosten lösen, da pharmakologischen Substanzen wesentlich kostengünstiger sind.

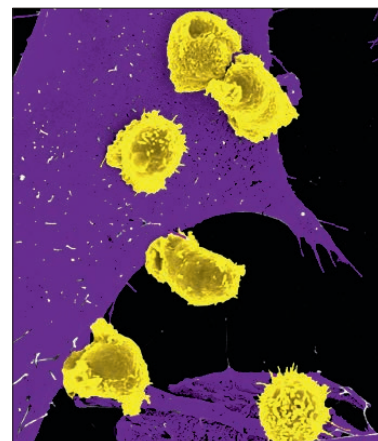
### Was ist Ihr neuer Ansatz?

Unsere Idee hier weiterzukommen war, biosystematisch zu erforschen, welche „Immuntricks“ die Krebszelle überhaupt prinzipiell zur Verfügung haben könnte, um dem Immunsystem zu entgehen und klinisch manifest zu werden. Bei diesen anfänglich rein theoretischen Überlegungen sind wir auf die Plazenta gestoßen, die ja das ungeborene Kind (durch die väterlichen Gene ist es immunologisch anders) vor dem mütterlichen Immunsystem und damit vor einer Immunabstoßung hocheffektiv schützt. Unser Ansatz war, zu forschen, wie genau in der Plazenta das angreifende Immunsystem der Mutter ausgeschaltet wird. Unser spezieller Ansatz ist neu, für diese Forschungsidee haben wir u.a. die hochkompetitive ERC-Förderung erhalten.

Unser Ansatz ist, das Tumorgewebe immer inklusive den Immunzellen bei jedem Patienten spezifisch anzuschauen und herauszufiltern, welche Immune-Checkpoints in den patienteneigenen Tumor-infiltrierende Immunzellen genau (allein oder zusammen) hochreguliert sind.

### Also personalisierte Medikation?

Ja, das ist das erklärte Ziel. Wir betrachten die bei jedem Tumorpatienten nahezu einzigartigen Immunzellen lokal im entzündeten Tumorgewebe, die offensichtlich zur patholo-



**Eine Melanom Zelle wird von Immunzellen angegriffen und zerstört**

[Univ.-Prof. Günter Klima MUI]

gischen Unterdrückung der Immunreaktion gegen primäre als auch metastasierende Tumore im Krebspatienten führen. Zumindest laut unserer Arbeitshypothese, gehen wir mittlerweile von rund 25 „Plazenta-Tricks“ aus, die ein solides Tumorgewebe hijackt, um sich als Plazenta auszugeben. Gleichzeitig und als weiteres klinisches Problem gibt es häufige Resistenzen gegen die entwickelten Krebsimmuntherapeutika. Das heißt der Tumor weicht während der Therapie gegen den gerade behandelten „Immuntrick“ einfach auf andere Plazenta-Tricks aus. Mit der ERC-Förderung wollen wir in den kommenden Jahren das gesamte Repertoire der Plazenta-Tricks menschlicher Tumore besser kennen lernen, um Resistenzbildung vorhersehen und -für den Patienten recht-

zeitig- gegensteuern zu können. Mit diesem neuen Fokus lernen wir auch während einer leider erfolglosen Behandlung viel für die Zukunft. Wir arbeiten dabei eng mit Zlatko Trajanoski und Andreas Villunger, meinen ERC Partnern an der MUI sowie auch mit dem neu berufenen Klinikchef Dominik Wolf auf der Inneren Medizin V, Hämatologie und Onkologie zusammen.

### Die Medikamente entwickeln Sie mit Industriepartnern?

Ja, genau, neue immunonkologische Therapieansätze, speziell solche die pharmakologisch umsetzbar sein könnten, werden daher von uns zuerst sorgfältig präklinisch validiert und, jede belastbare Medikamenten-Idee, ähnlich wie bei einem Staffellauf, zum Industriepartner weitergereicht.

Für das Christian-Doppler-Labor konnte ich die große Pharmafirma Daiichi Sanyo in Japan als Partner gewinnen, die bereits an einer klinischen Anwendung unseres ersten Immune-Checkpoint auf der „Tiroler Plazentaliste“ namens NR2F6 arbeiten.

### Für welche Krebsarten sind die Entwicklungen?

Folgend dem „medical need“ für jene Krebsarten, die immer noch besonders schwer behandelbar sind wie Melanom, Lungen- und Pankreaskrebs. Bei diesen soliden Tumoren ist die Prognose trotz aller Therapiebemühungen leider immer noch düster. Alles gibt es hier noch besonders viel Luft nach oben.



**Immunonkologe Gottfried Baier: Krebstherapie würde effektiver werden**

[Florian Lechner]