NextGen Oncology Group

Univ. Prof. Dr. med. H. Bojar

www.prof-bojar.de

Luisenkrankenhaus Düsseldorf

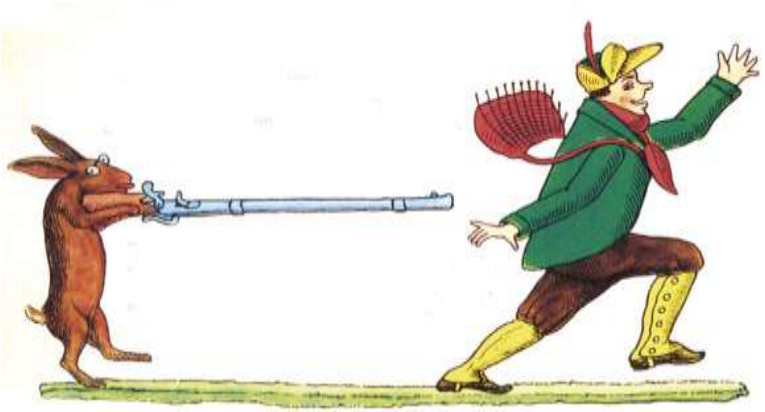
EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

KRANKENHAUS NORDWEST

Formen der Systemtherapie bei Krebserkrankungen

Chemotherapie



Molekularbiologische Therapien (gezielte Therapien)

Immuntherapien:
Hilfe zur Selbsthilfe

NextGen Oncology Group

Target Therapie (gezielte Therapie)

Therapieziele:

Hormonrezeptoren

HER2/neu

Injizierte Hoffnung:

Impfen gegen Krebs

NextGen Oncology Group

New York Times - July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

Dr. Coley's Remedy of Mixed Toxins Makes One Disease Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15 Years and Treated 430 Cases—Probably 150 Sure Cures.

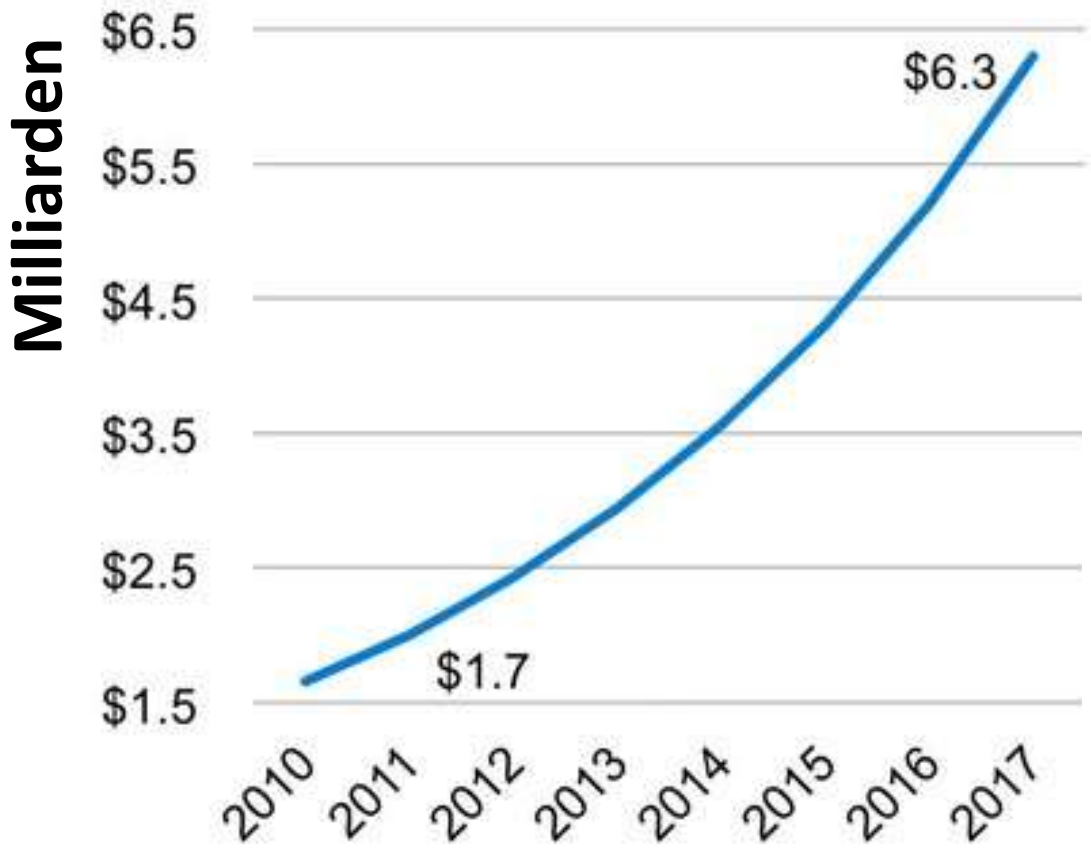
Following news from St. Louis that two men have been cured of cancer in the City Hospital there by the use of a fluid discovered by Dr. William B. Coley of New York, it came out yester-

1891: Herstellung des ersten Krebsimpfstoffs durch Dr. Coley

Cancer Immunotherapy Market

$ 1,7 Milliarden Ausgaben für Krebsimmuntherapie im Jahr 2010

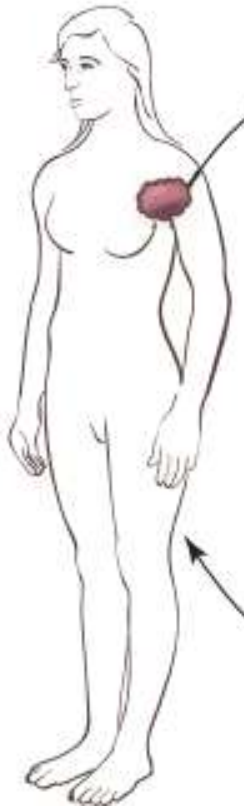
$ 6,3 Hochrechnung für das Jahr 2017 auf der Basis von Ipilimumab (Yervoy) und Sipuleucil (Provenge)



First-In-Class Vaccines in Phase II and Phase III Pipeline to Shape the Future Cancer Vaccines Market,"

La Jolla Pharmaceutical

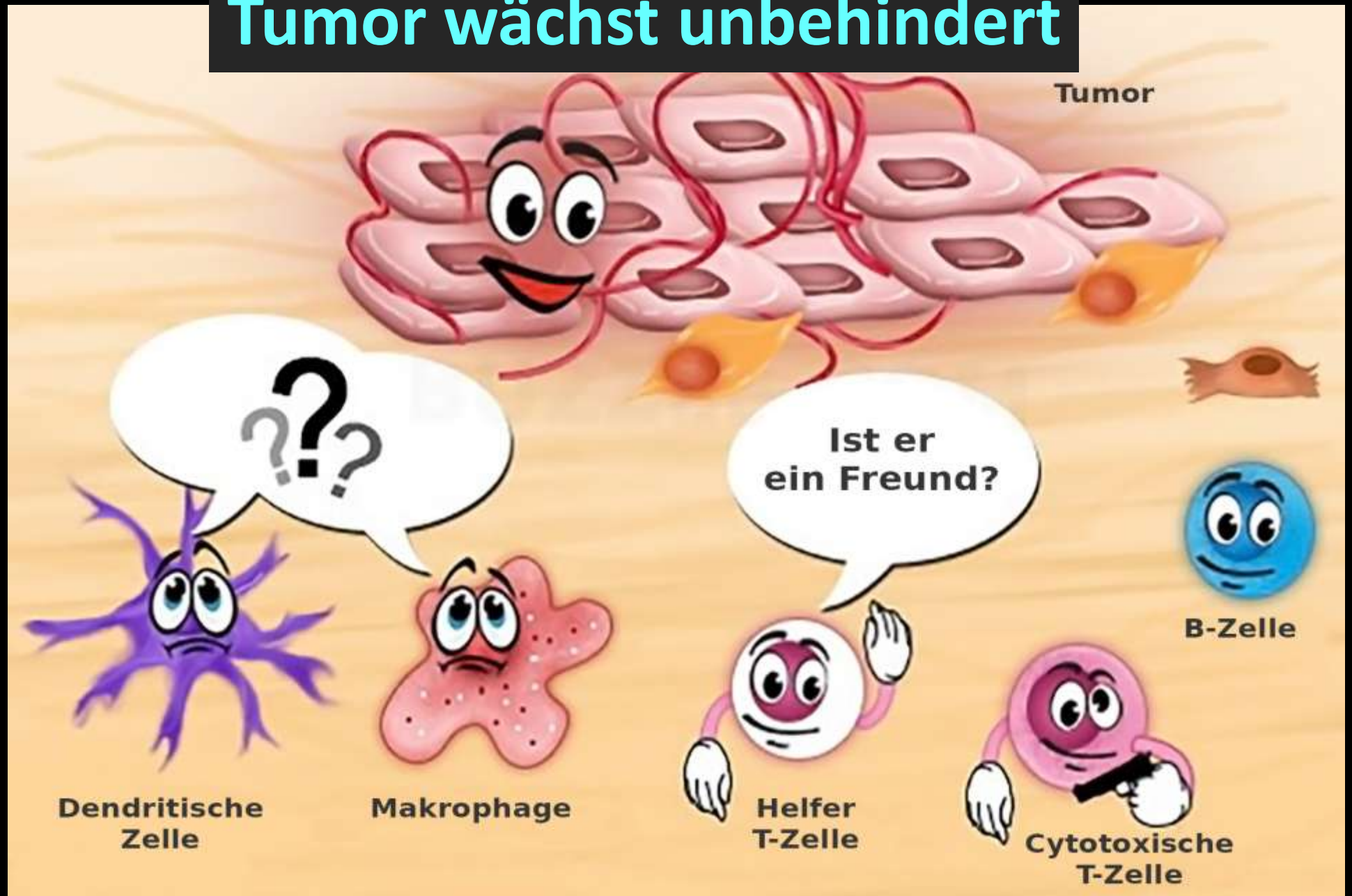
Personalisierte Immuntherapie



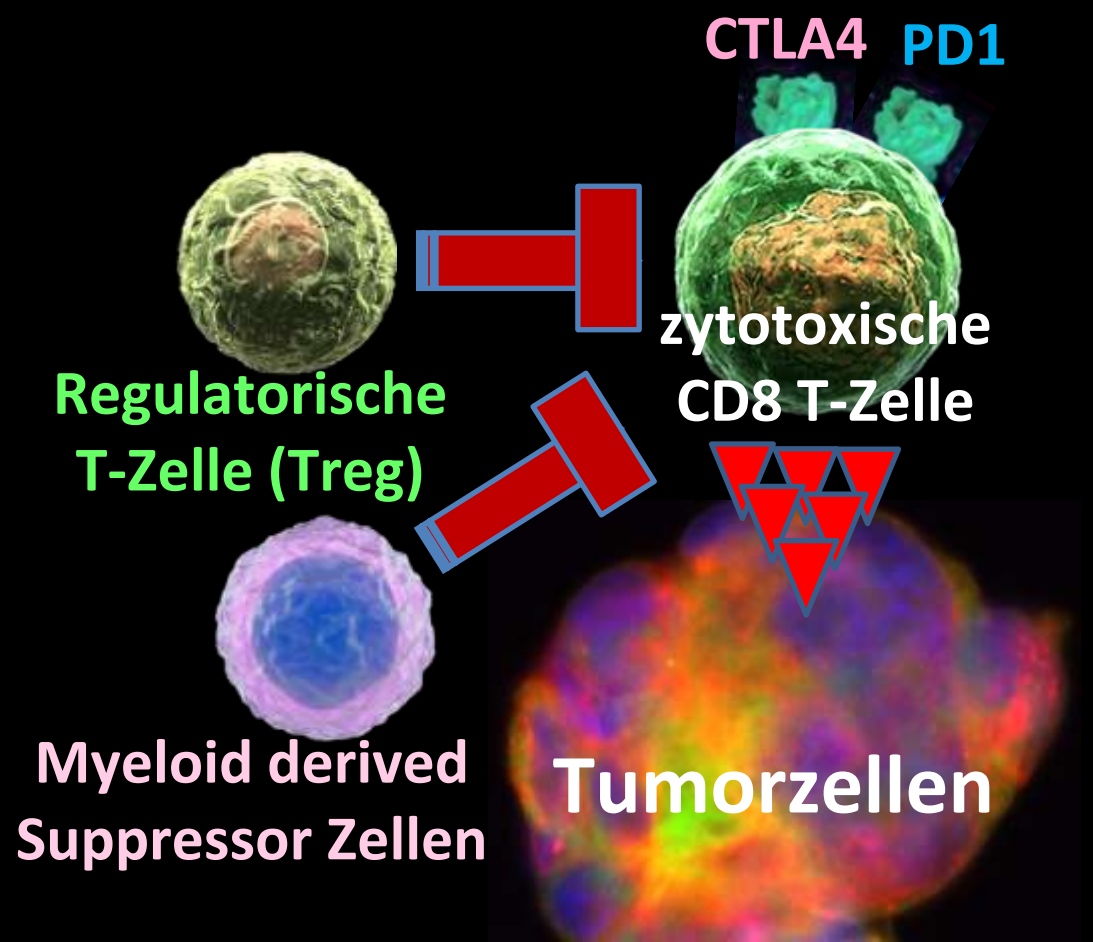
1. Identifizierung von mutierten Tumorneoantigenen
2. Herstellung eines absolut patienten- und tumorspezifischen Peptid-Impfstoffs
3. Impfung mit Adjuvans und Checkpoint-Blocker

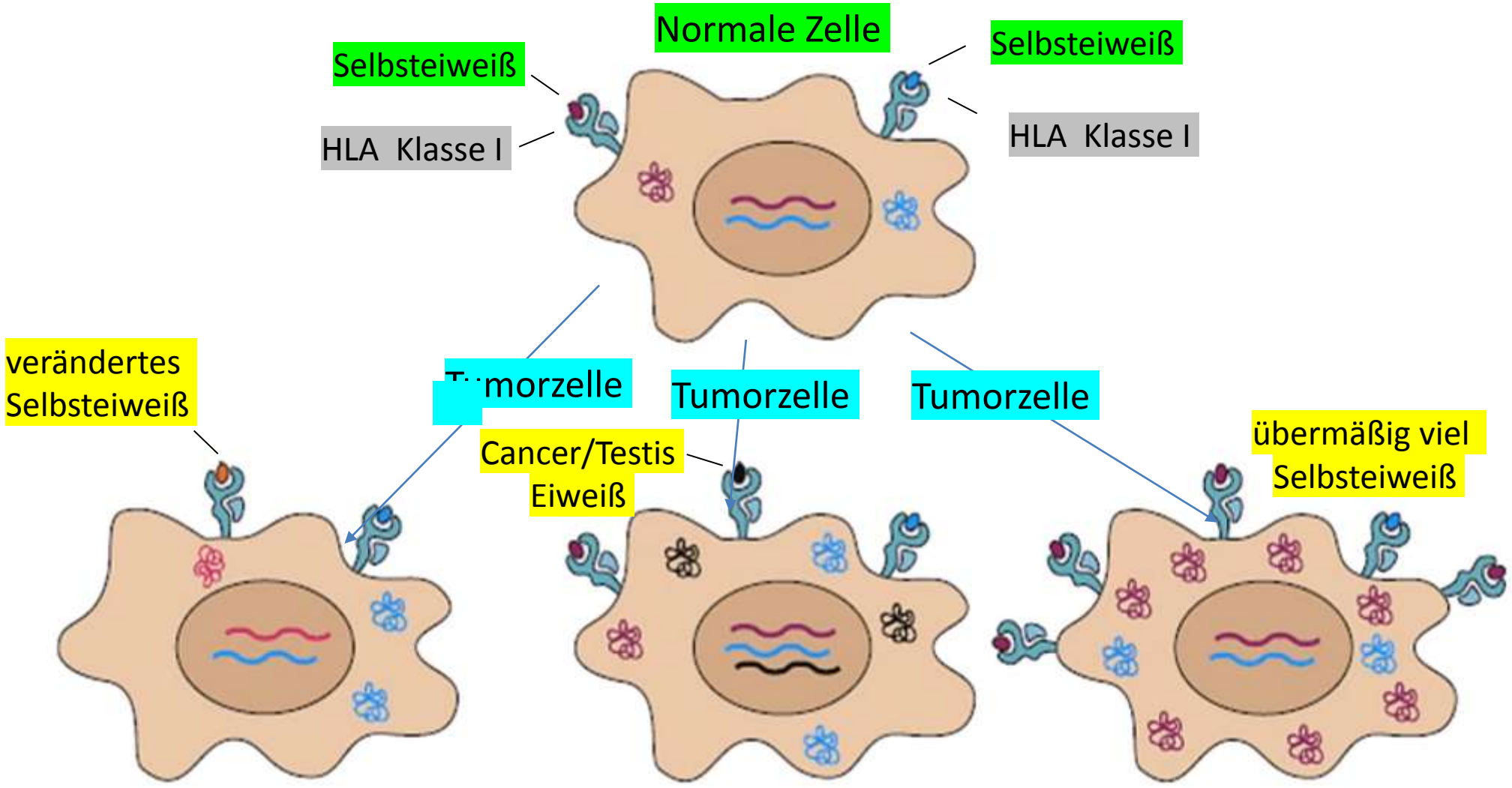
NextGen Oncology Group

Totale Ratlosigkeit: Tumor wächst unbehindert



Hemmung der Tumorvernichtung durch Zellen des Immunsystems





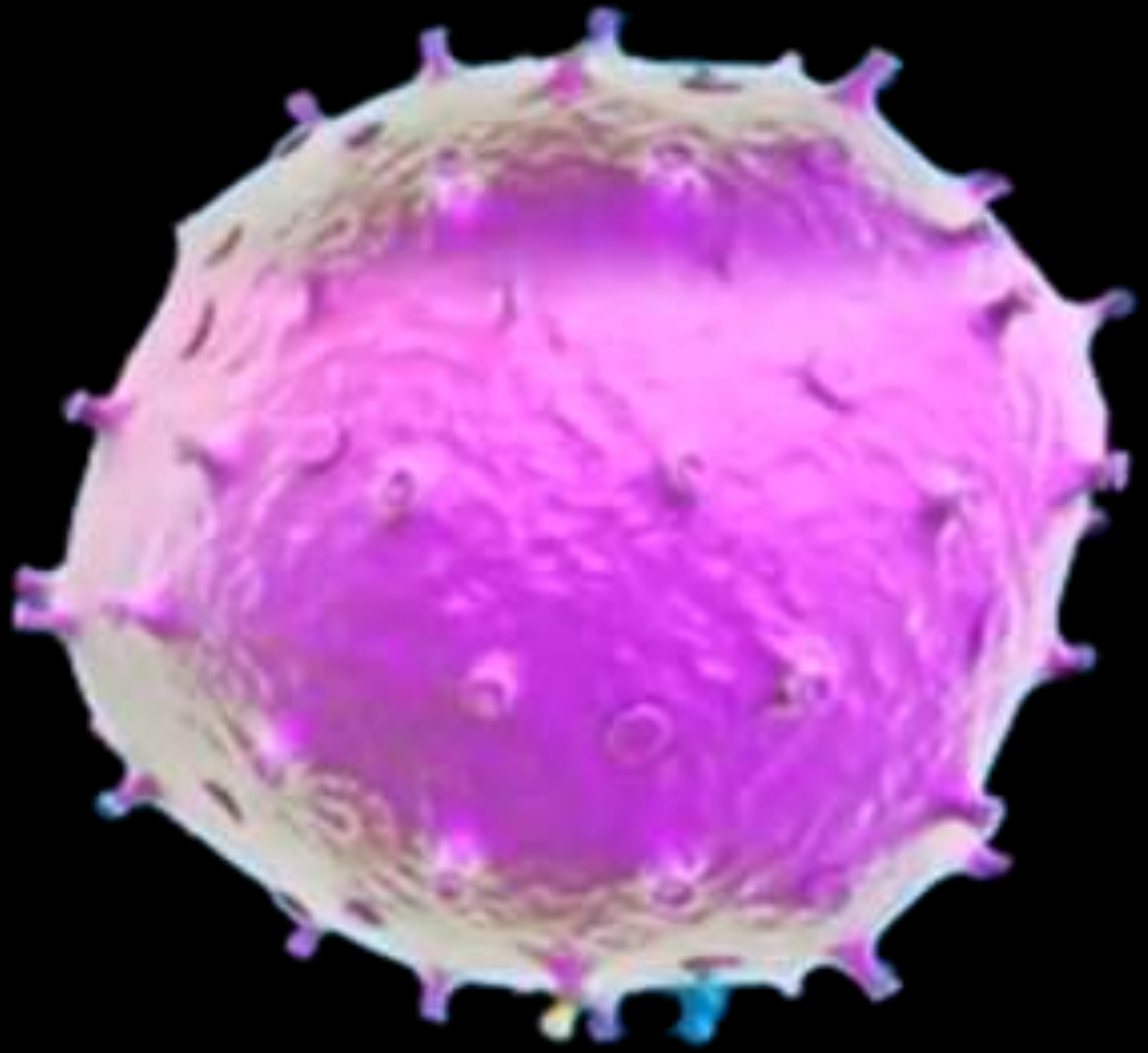
Mutationen erzeugen neuartige Eiweiße

Nicht normalerweise erscheinende Eiweiße

Überexpression von normalen Eiweißen

Tumorerkennungsmerkmale

Naive T-Zellen



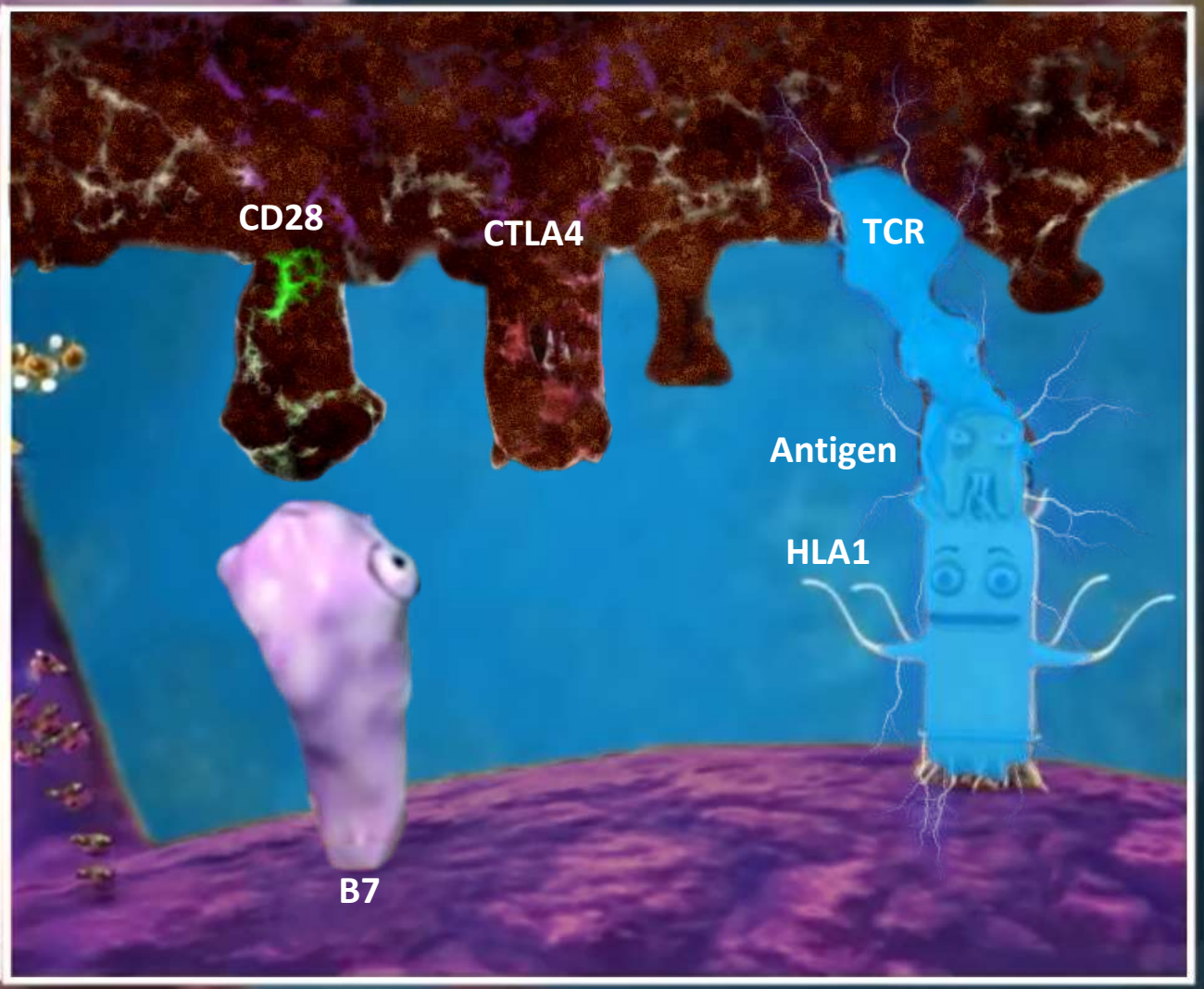
Haben noch kein passendes Antigen gefunden (Jungfrauen ohne Partner).

Antigen-präsentierende Zellen (Heiratsvermittler) suchen den passenden Partner unter Millionen Bewerbern (ElitePartner.de).

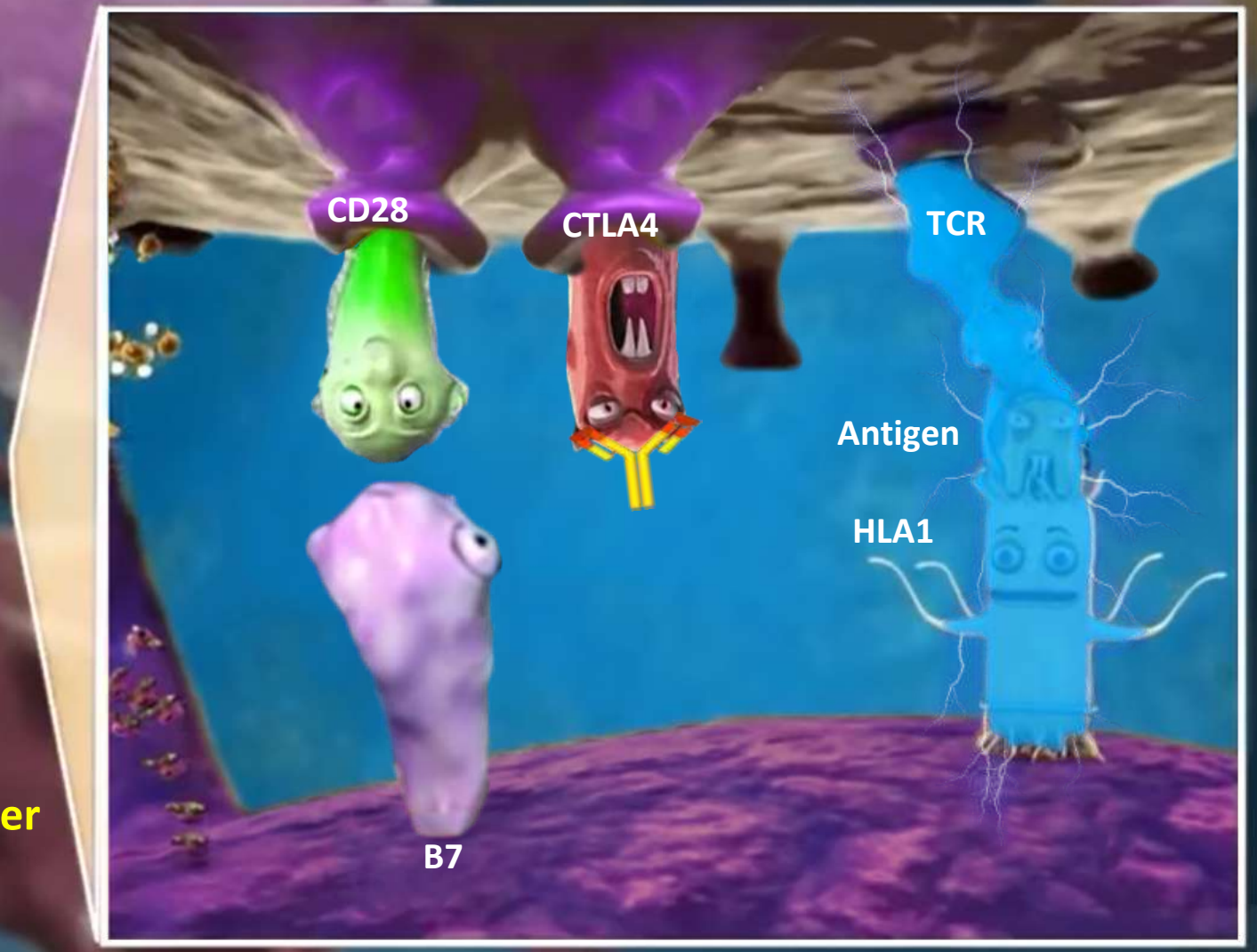
Bei erfolgreicher Vermittlung: Vermehrung und Differenzierung zu antigenspezifischen Helfer T Zellen und zytotoxischen T Zellen.

Antigen-präsen-
tierende Zelle

Kontakt Naive T-Zelle mit Antigen-präsentierender Zelle

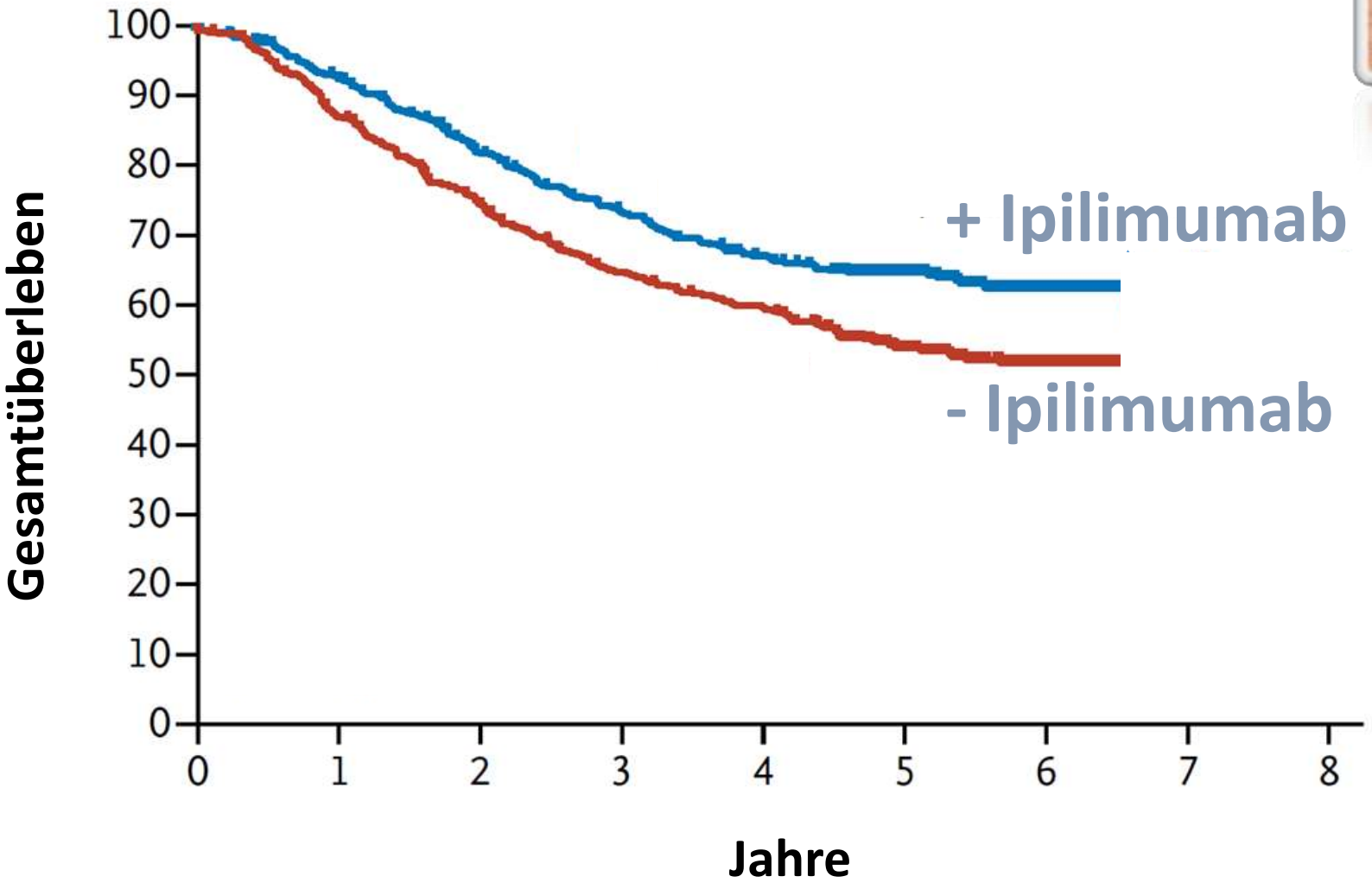


Kontakt naive T-Zelle mit Antigen-präsentierender Zelle



Ipilimumab (Yervoy): anti-CTLA4 Antikörper

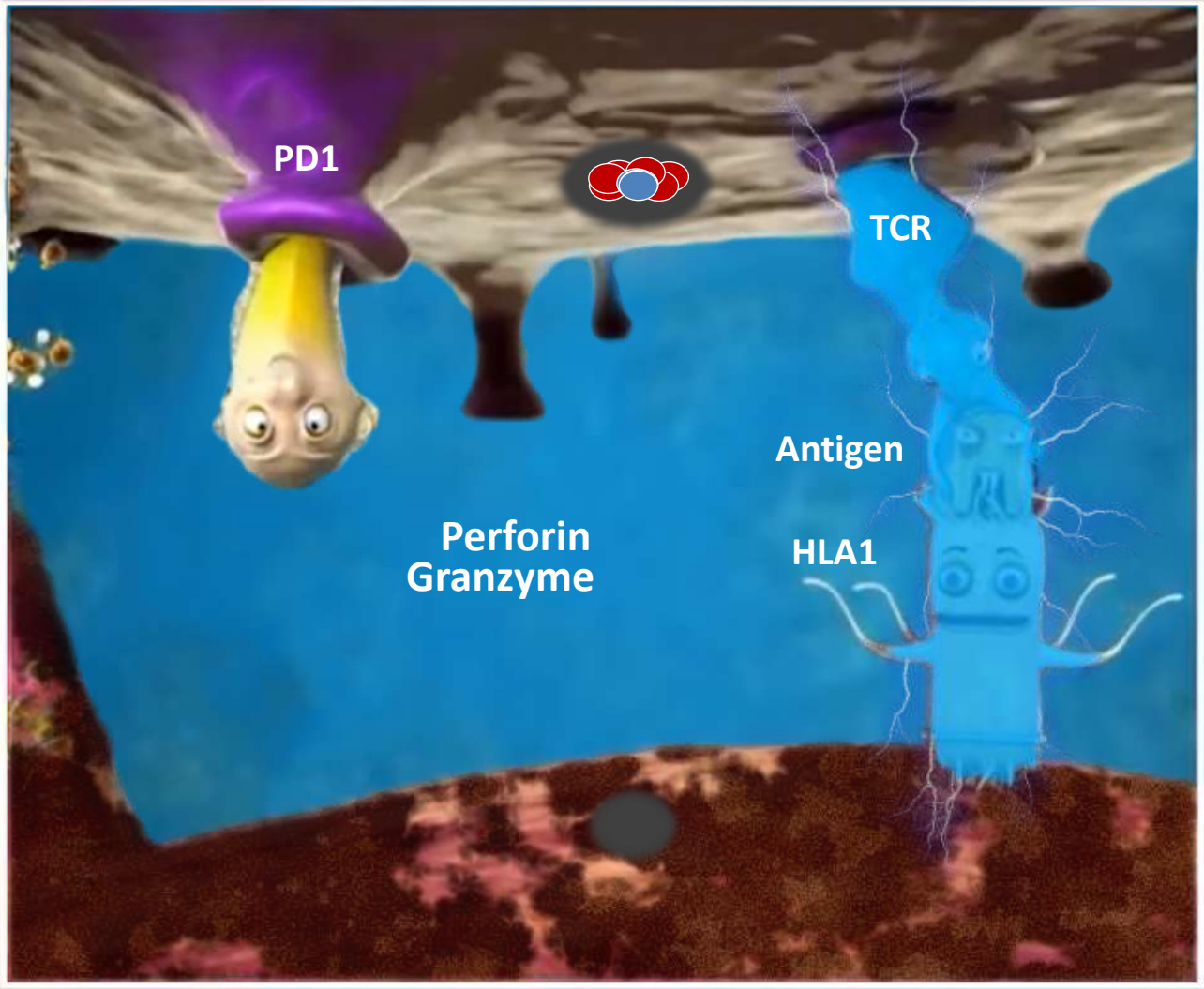
PHASE III Studie: Ipilimumab adjuvant bei Melanomen im Stadium III



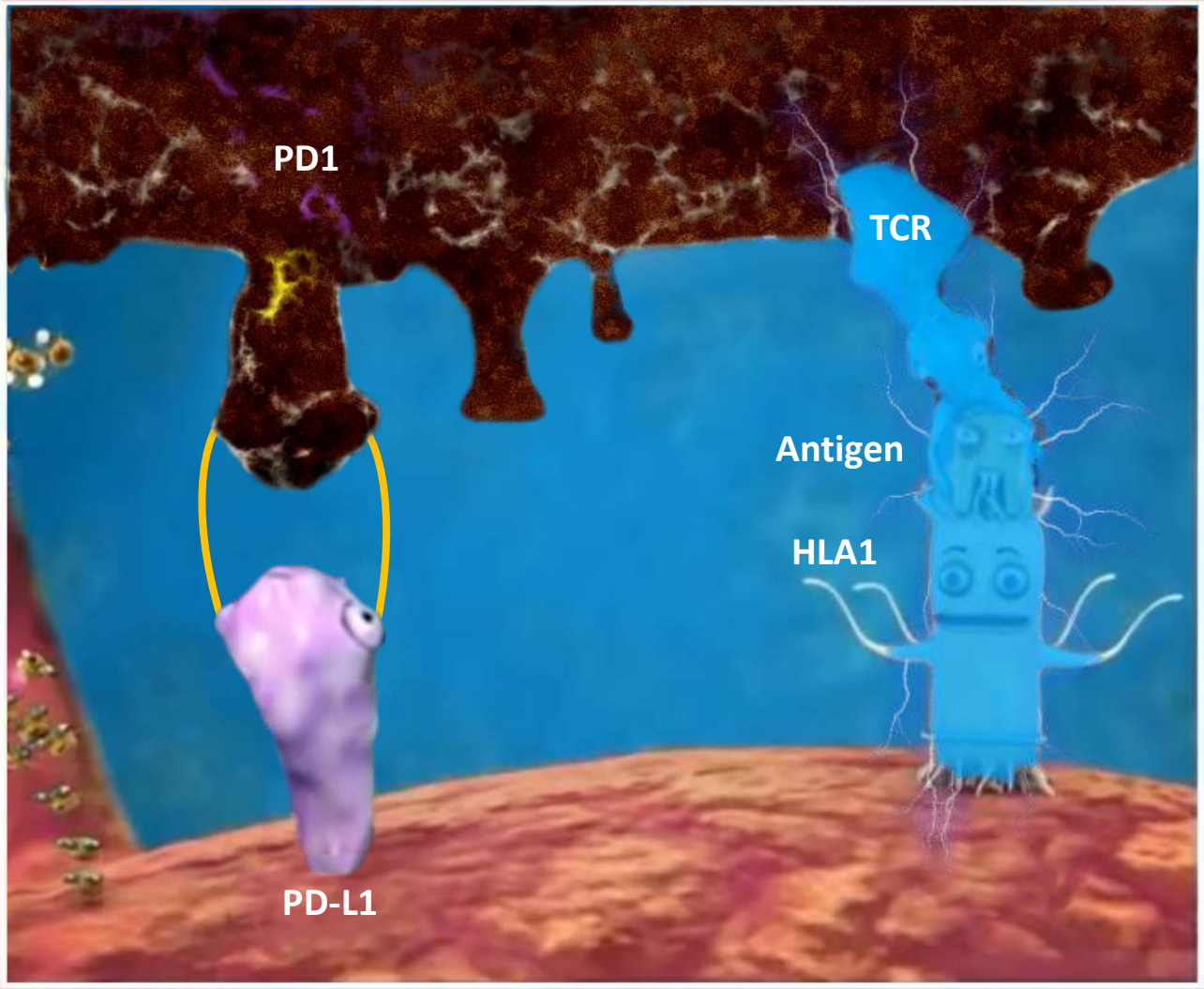
Eggermont et al. Oktober 2016

Tumorzelle

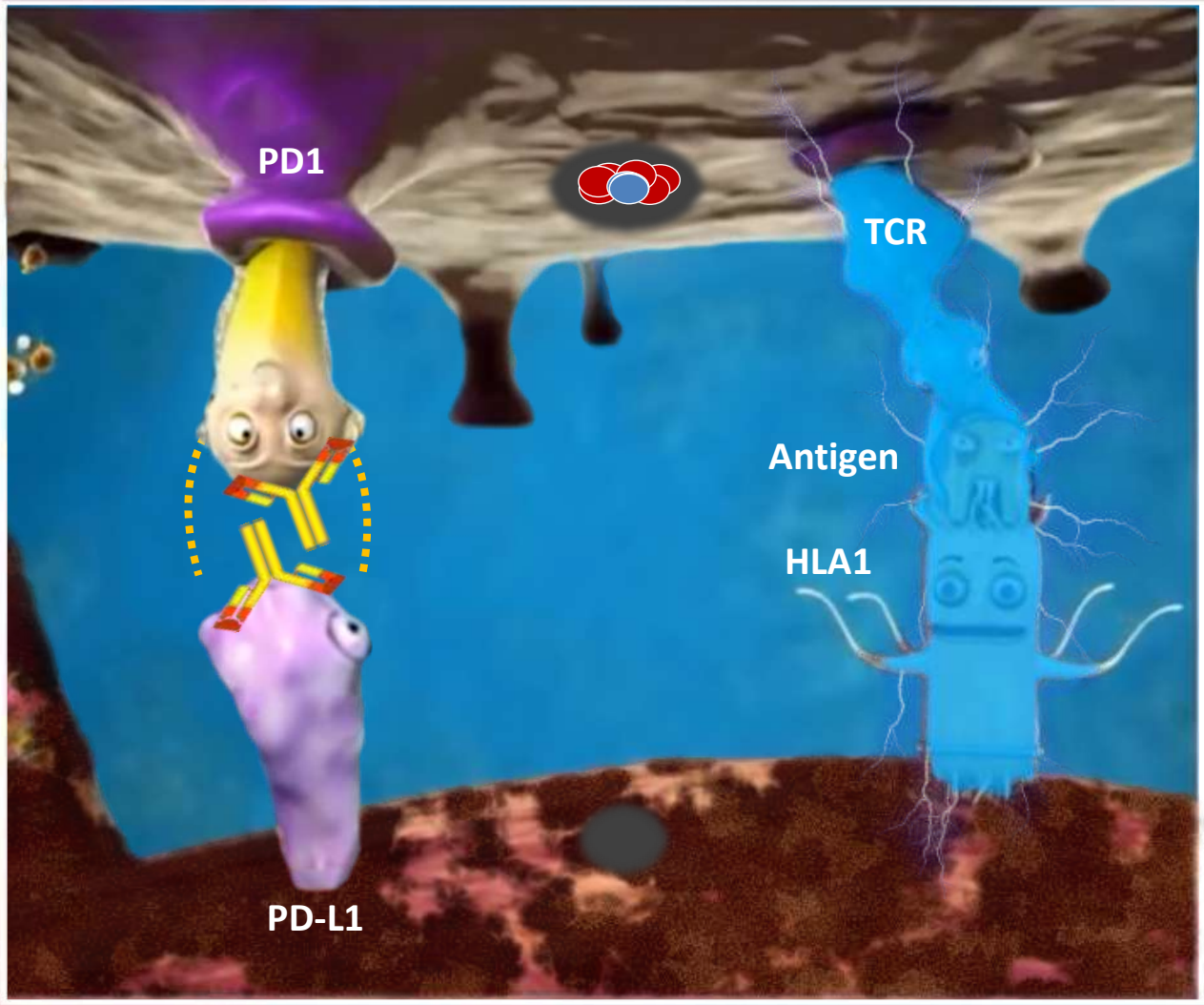
Kontakt Killer-T Zelle mit Tumorzelle



Kontakt Killer-T Zelle mit Tumorzelle

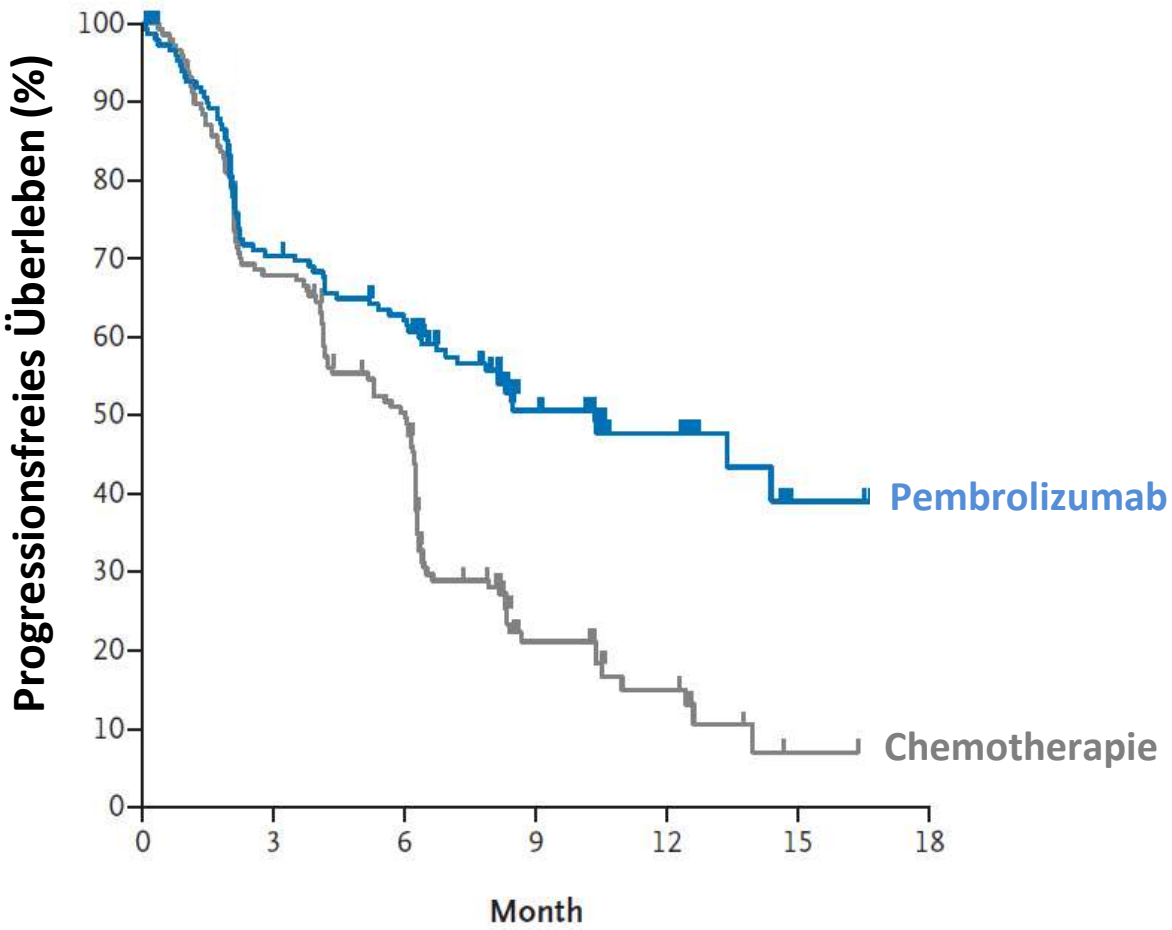


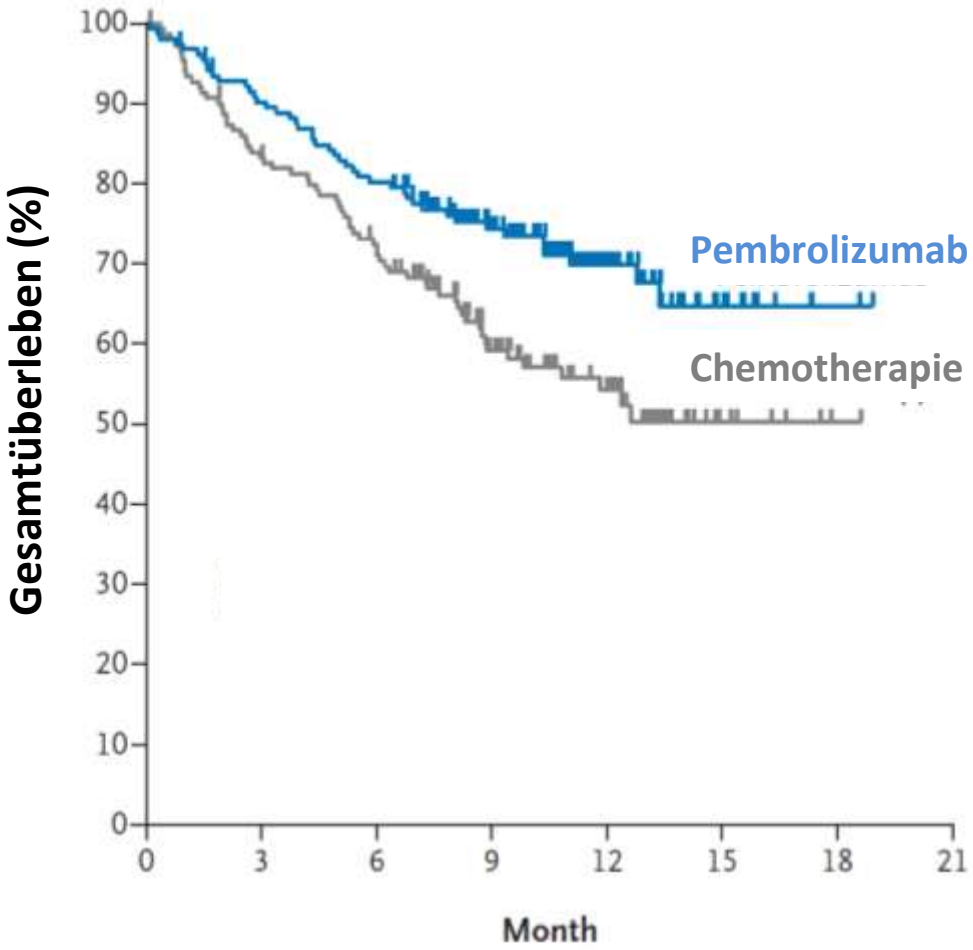
Kontakt Killer-T Zelle mit Tumorzelle



Nivolumab (Opdivo) & Pembrolizumab (Keytruda):
anti-PD1 Antikörper
Atezolizumab (Tecentriq) anti-PD-L1 Antikörper:

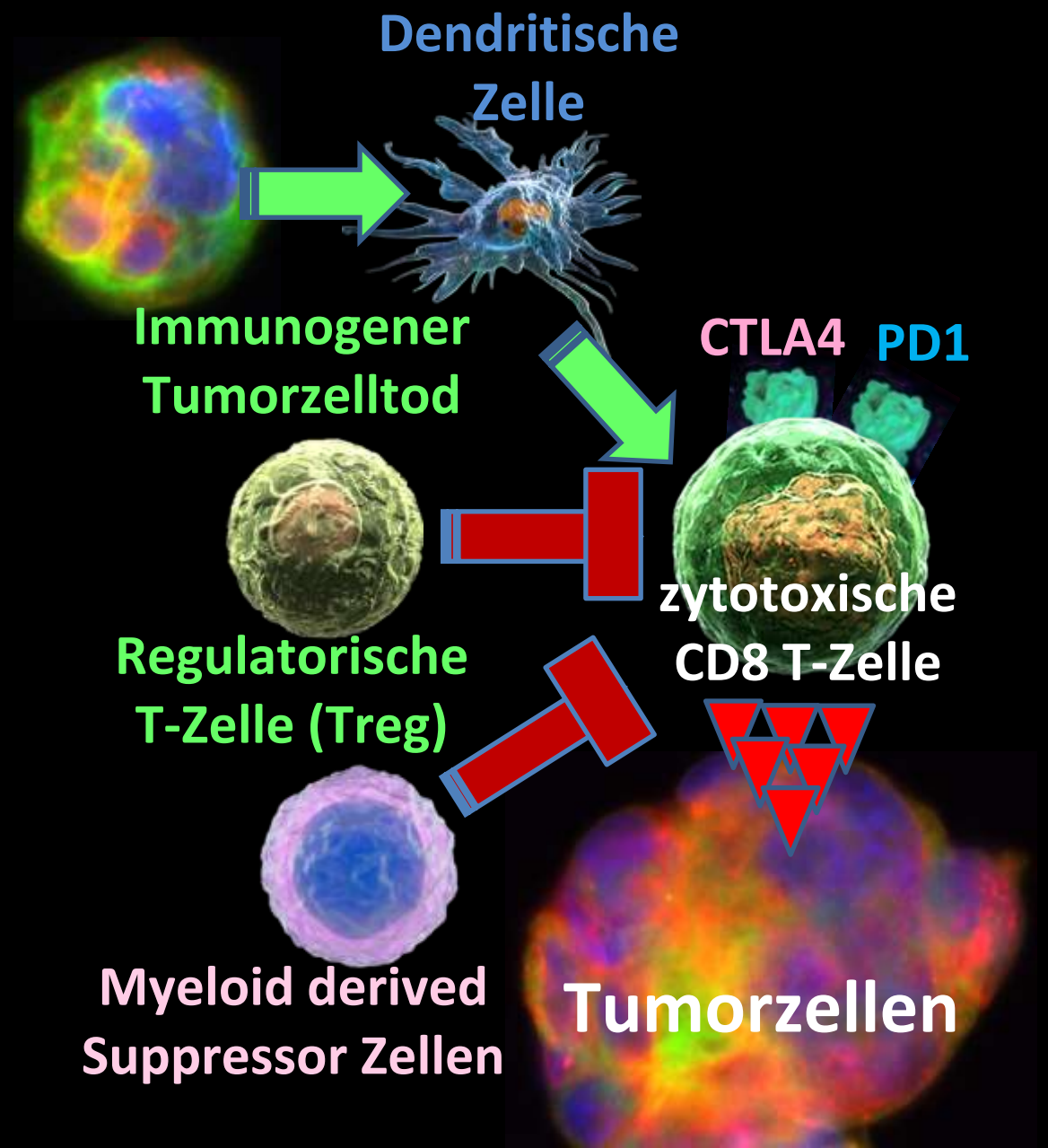
KEYNOTE-024 Phase III Studie (NEJM Oktober 10, 2016)





Überlegenheit des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab (Keytruda) verglichen mit Platin-basierter Chemotherapie bei PD-L1 positiven Lungenkarzinomen (NSCLC)

U.S. FDA Zulassung am 24.Otober 2016


Dendritische Zelle
Immunogener Tumorzelltod
CTLA4
PD1
zytotoxische CD8 T-Zelle
Regulatorische T-Zelle (Treg)
Myeloid derived Suppressor Zellen
Tumorzellen

58 aktuelle Studien zu Impfstoffen und Immuntherapie bei Brustkrebs

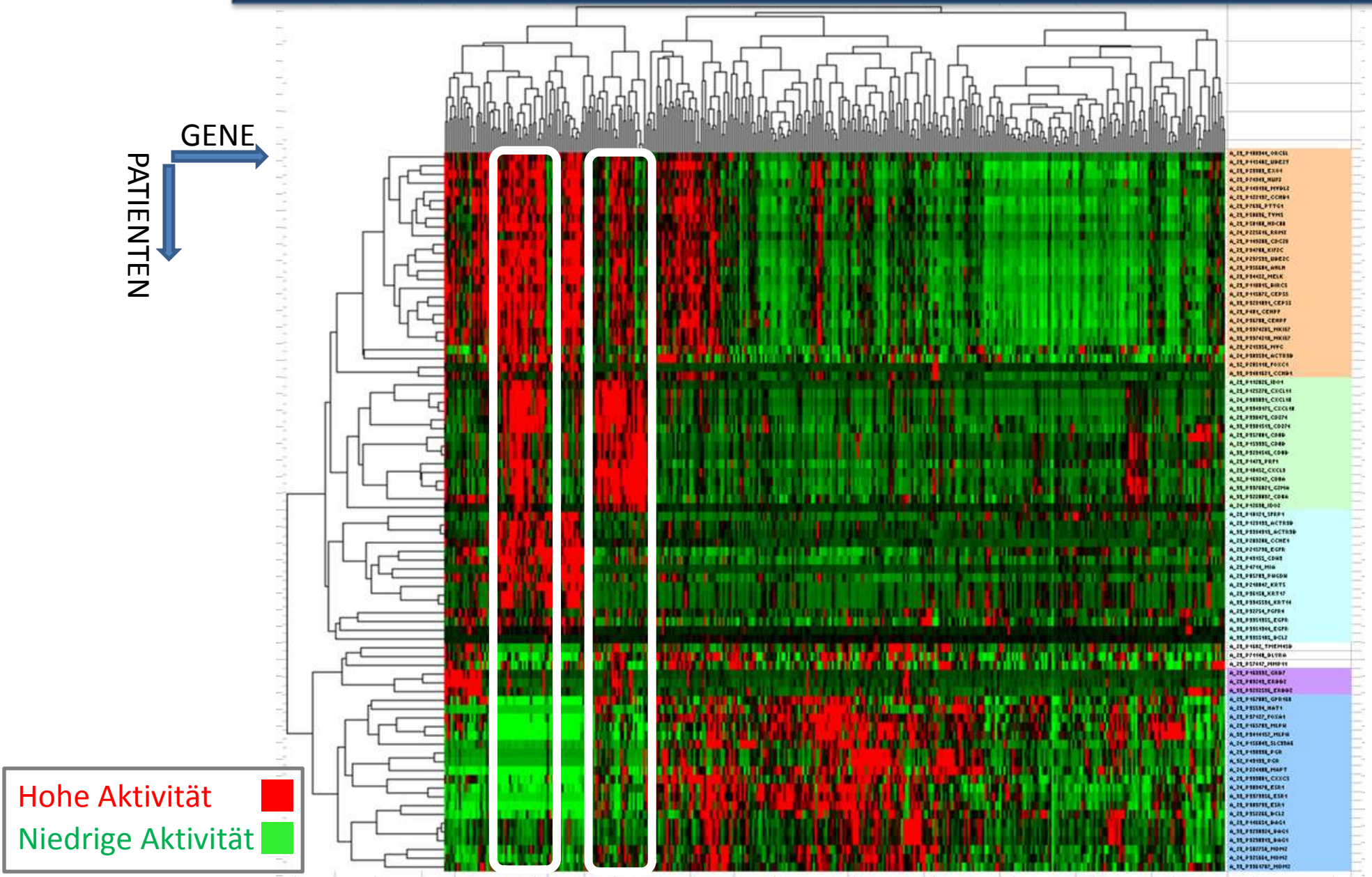
Stand 28. Oktober 2016

https://www.breastcancertrials.org

IMMUNTHERAPIE
bei triple-negativem Brustkrebs

Erste Erfolge mit Checkpoint -Inhibitoren

PANTHER Chip
Identifizierung von Brustkrebspatienten für eine Immuntherapie



Wachstumsgene

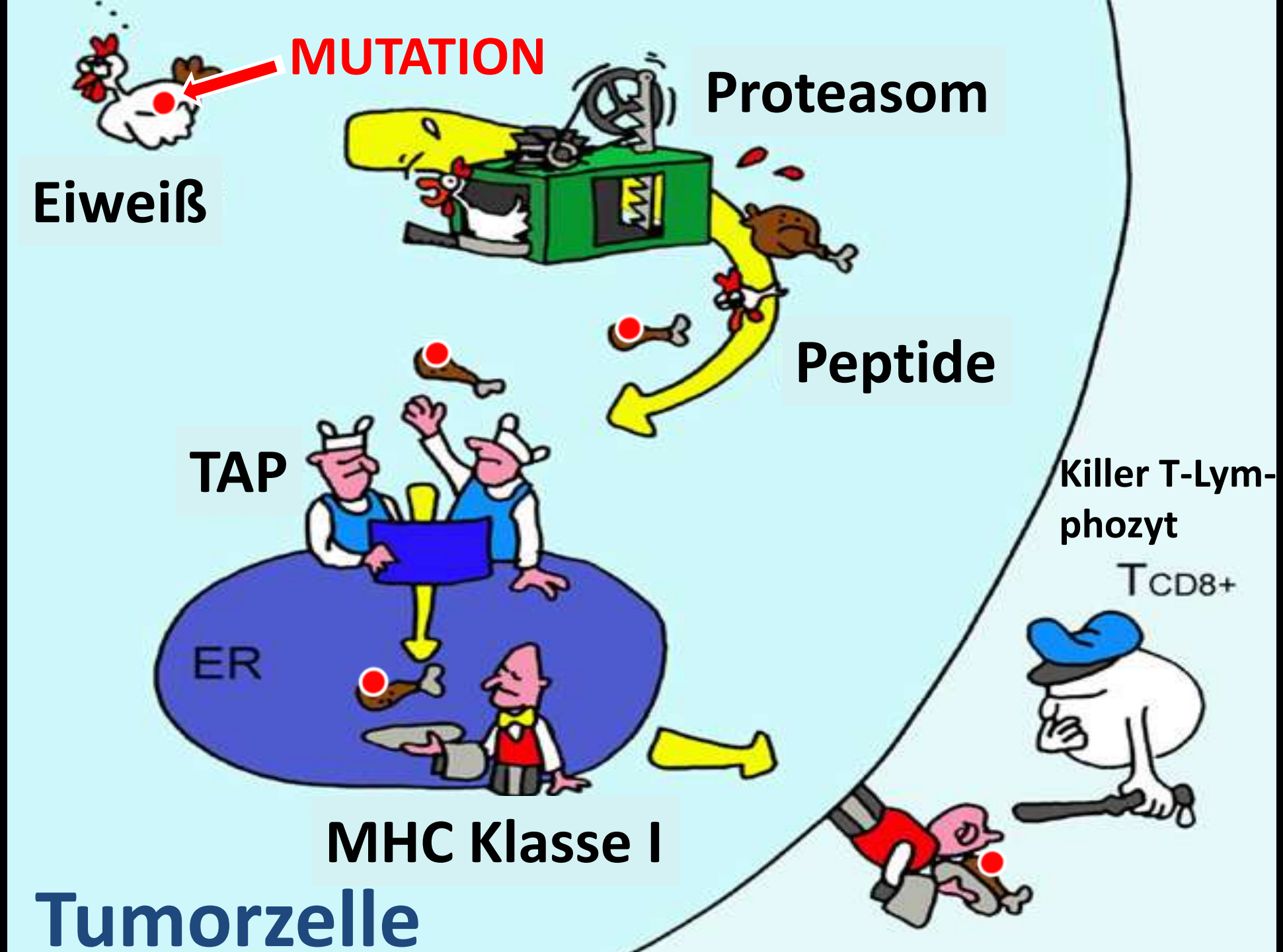
Immungene

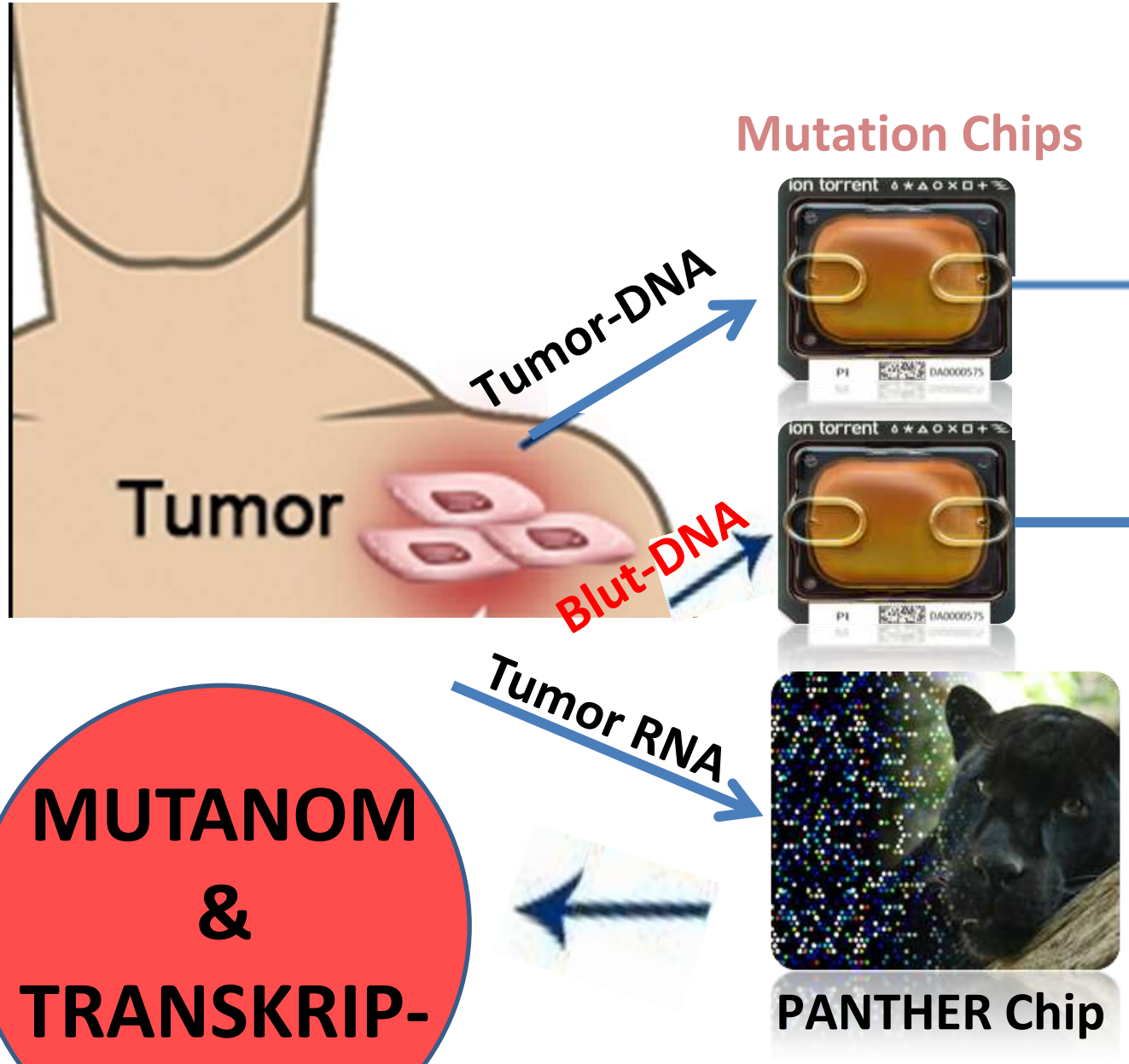
Keratingene

HER2/neu

HR-Gene

NextGen Oncology Group


MUTATION
Proteasom
Eiweiß
Peptide
TAP
Killer T-Lym-
phozyt
TCD8+
ER
MHC Klasse I
Tumorzelle



MUTANOM & TRANSKRIP-TOM

<u>Exom Sequenzierung</u>:
180 000 Exone für alle 20 000 Eiweiß-kodieren-den Gene werden auf Mutationen untersucht

<u>PANTHER Chip Analyse</u>:
Die Boten-RNA aller 20 000 menschlichen Gene wird untersucht.

NextGen Oncology Group

PANTHER Chip

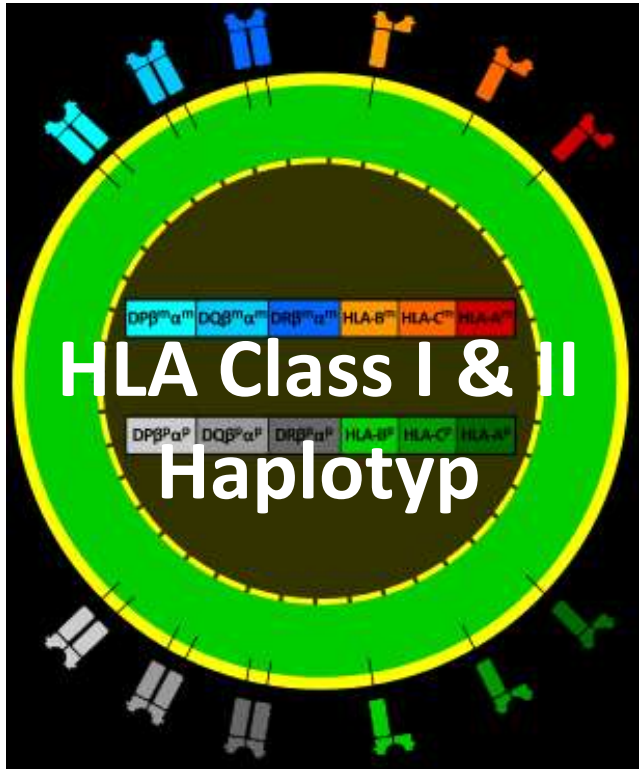
TRANSKRIPTOM

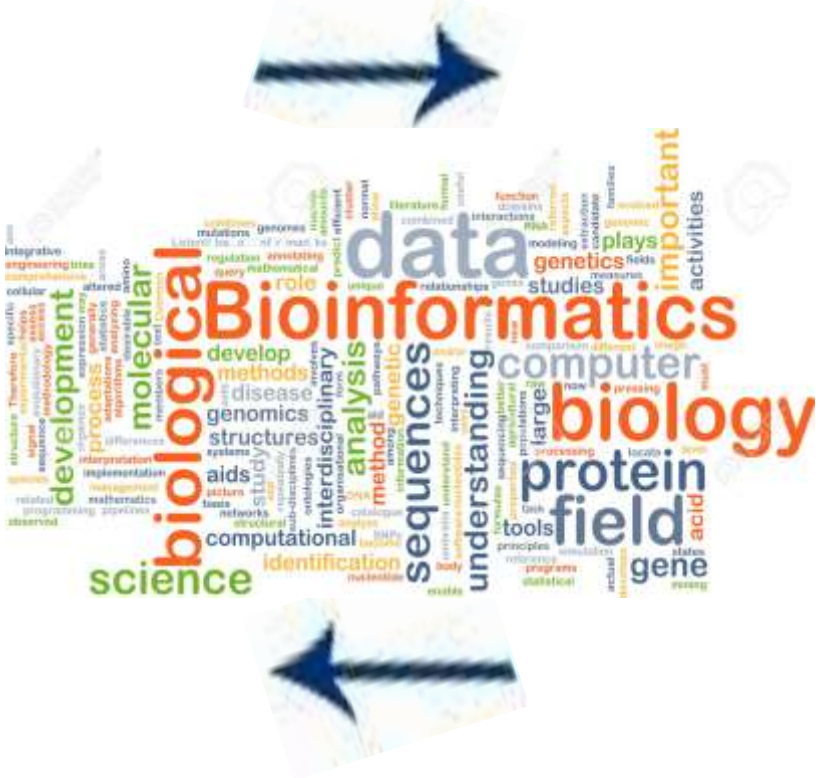
20 000 Gene je Patient

>1000 Patienten analysiert

BIG
DATA VISUALIZATION
NextGen Oncology
Group

Identifikation von Eiweißbruchstücken, die durch die HLA-Moleküle des Patienten gezeigt werden können

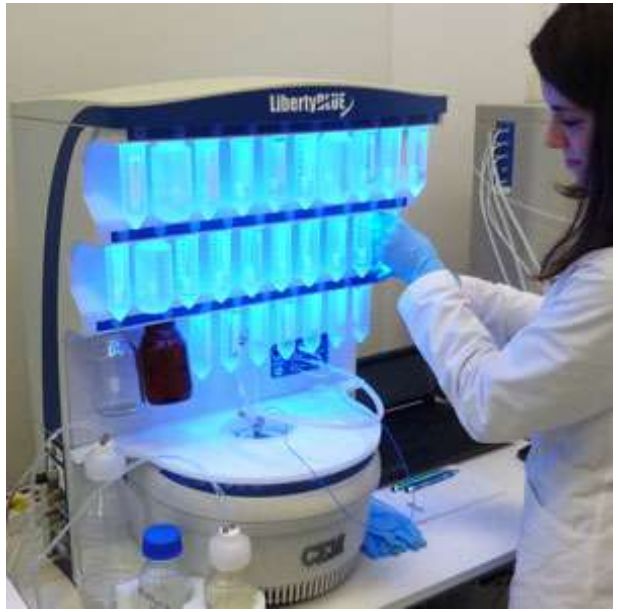


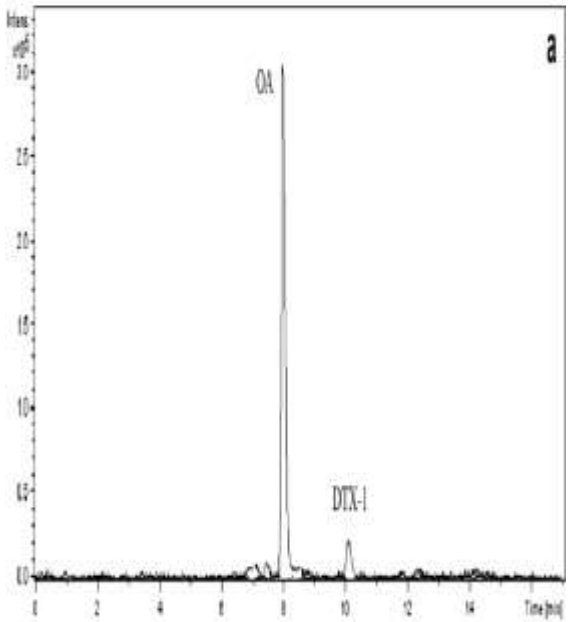


MUTANOM & TRANSKRIP-TOM

NextGen Oncology Group

Herstellung der ausgewählten Eiweißbruchstücke (Peptide)

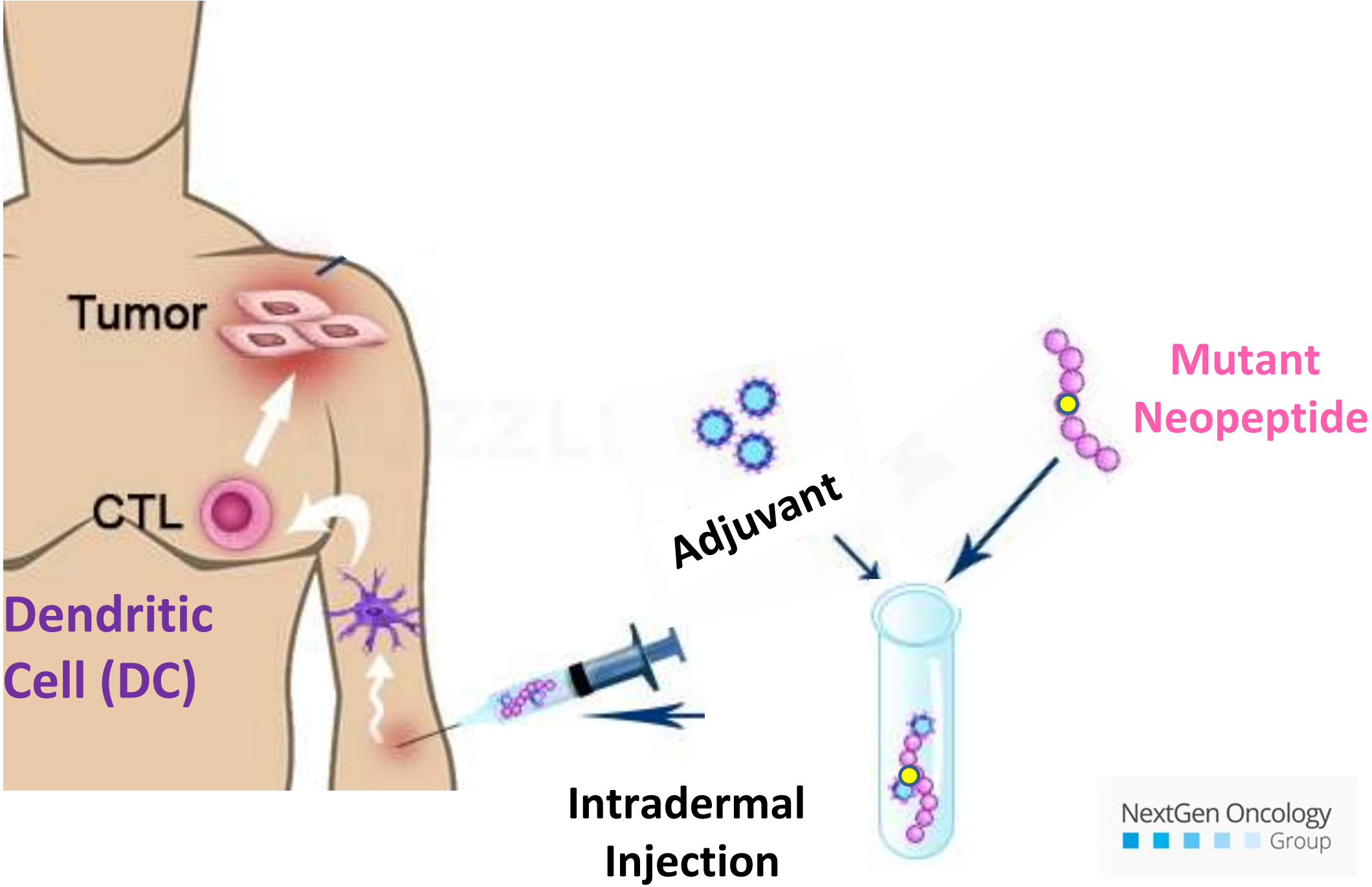




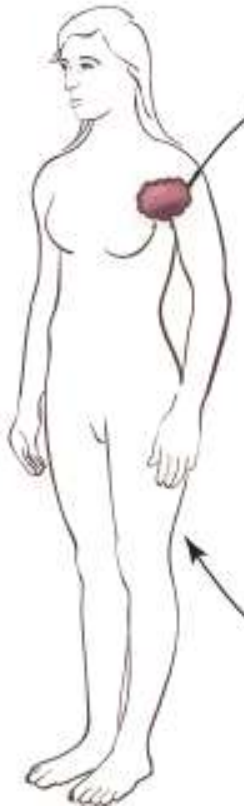
Synthese

Reinigung

Produktion von 20 sterilen & Endotoxin-freien Impfcock-tails nach Ph. Eur. 2.6.1 & 2.6.14


Tumor
CTL
Dendritic Cell (DC)
Adjuvant
Mutant Neopeptide
Intradermal Injection
NextGen Oncology Group

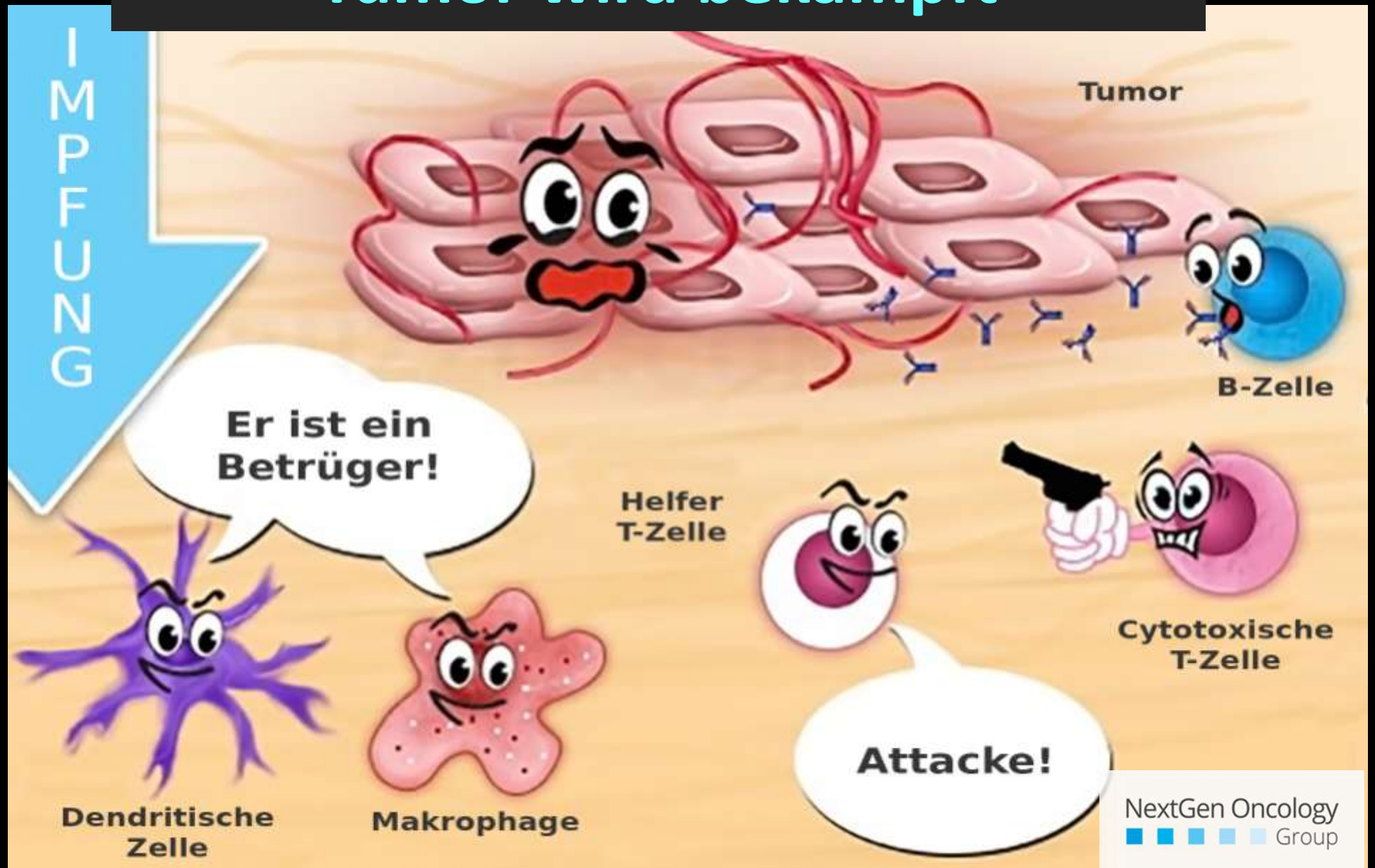
Personalisierte Immuntherapie



1. Identifizierung von mutierten Tumorneoantigenen
2. Herstellung eines absolut patienten- und tumorspezifischen Peptid-Impfstoffs
3. Impfung mit Adjuvans und Checkpoint-Blocker

NextGen Oncology Group

Abwehr tumorspezifisch trainiert: Tumor wird bekämpft



...und Tschüss!