

## Gezielte Immuntherapien: Entwicklung für Autoimmunkrankheiten und Krebs

Martin Röcken

### Wissenschaftliche Grundlagen

Die Haut ist ständig Umwelteinflüssen ausgesetzt – und für jedermann sichtbar. Sie ist die größte zusammenhängende "Organeinheit", eine essentielle Barriere und entscheidender Teil eines funktionierenden Immunsystems. Demzufolge ist die Haut primäres Zielorgan bei vielen fehlgesteuerten Immunprozessen, so bei Autoimmunkrankheiten und Allergien. Durch die exponierte Lage ist die Haut multiplen Umwelteinflüssen wie Infektionen, UV Strahlung und auch Medikamenten ausgesetzt. So erweisen sich Erkrankungen der Haut als zunehmende Bedrohung, insbesondere die ständig zunehmenden Hauttumoren.

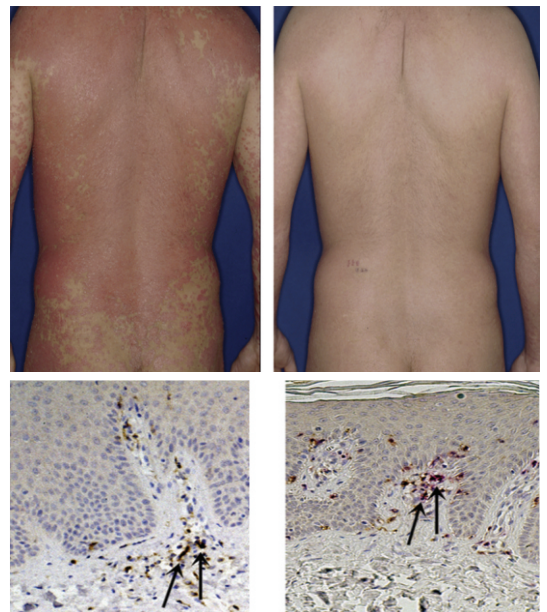
### Ziele

Die Forschung zentriert sich auf drei Fragenkomplexe: **1)** Wir wollen verstehen, wie das adaptive Immunsystem Entwicklung, Differenzierung und Gewebeschäden solider Organe steuert, unter besonderer Berücksichtigung der Haut. **2)** Uns interessieren die Grundlagen für die Tumorentwicklung in der Haut, und die Entwicklung sinnvoller Tumorthérapien. Insbesondere werden wir die Kenntnisse aus Pathogenese und Therapie von Autoimmunkrankheiten in sinnvolle Therapien gegen Tumorkrankheiten übersetzen. **3)** Als neuesten Weg widmen wir uns, basierend auf Erkenntnissen aus der Transplantations-Immunologie, der Hautregeneration und Hautbarriere, dem Thema der Stammzelltherapie für schwere Hautfragilitätssyndrome. Für diese Krankheiten besteht ein dringender Therapiebedarf; das Konzept erarbeiten wir in enger Kooperation mit dem Department für Pädiatrie und Kollegen der Universität Freiburg.

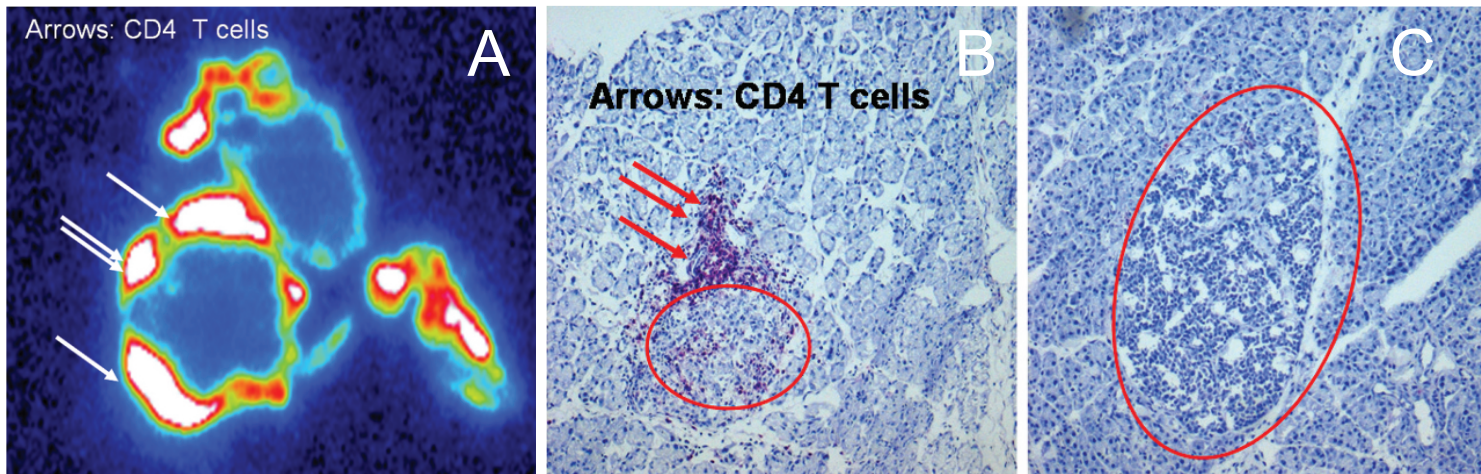
### Strategie

**1)** Wir untersuchen die Wirkung der adaptiven Immunität auf Entwicklung, Differenzierung und Schädigung solider Organe. Hierfür analysieren wir primär die Interaktion zwischen T Lymphozyten und Antigenpräsentierenden Zellen (APC) und die Regulation der T Lymphozyten-Differenzierung *in vitro* und *in vivo*. Diese Kenntnisse nutzen wir, um über kontrollierte *in vivo*-Modulation von Immunantworten Therapien für chronische Krankheiten zu entwickeln. So fanden wir, dass Interleukin 4

einerseits über den Einfluss auf APC vor Infektionen schützen kann. Andererseits hemmt Interleukin 4 die Interferon / Interleukin 17-dominierte Immunität und kann so schwere Autoimmunkrankheiten wie die experimentelle Enzephalitis, ein Modell der multiplen Sklerose, und die Psoriasis des Menschen zur Heilung bringen. **2)** Die Ergebnisse aus dem Gebiet der Autoimmunkrankheiten zeigen die Rolle von Interferon/Interleukin 17-Immunität für die Gewebszerstörung und Wachstumshemmung. Diese Kenntnisse wurden genutzt, um Therapien gegen autonom wachsende Tumoren zu entwickeln - insbesondere neue Therapiemodalitäten gegen Melanom und Karzinome. So ergab sich, dass Tumor-spezifische Immunantworten Tumoren zum Stillstand bringen können. Entscheidend ist die Bedeutung von Tumor Nekrose Faktor (TNF) und Interferonen; beim Fehlen einer TNF/Interferon-dominierten Immunität können Immunantworten sogar das Tumorstadium fördern. Diese Kenntnis klärt, wie einige der kürzlich entwickelten Tumor-Vakzine Tumorstadium paradoxerweise fördern statt es zu hemmen. An Modellkrankheiten entwickelte Daten werden kontinuierlich in Therapieansätze



**Fig. 1:** Psoriasis before (top left) and after treatment with interleukin 4 (top right) and presence of pro-inflammatory CCR5+ T cells (arrows) before therapy (bottom left); clinical clearance and loss of pro-inflammatory CCR5+ T cells within 6 weeks of interleukin 4 therapy (bottom right) (a phase I/II trial; modified from Ghoreschi et al., Nat. Med. 2003).



**Fig. 2:** Pro-inflammatory, interferon- producing CD4 T cells that only surround developing tumor, and arrest tumor growth by cytokine mediated signals without any sign of destruction (modified from Müller-Hermelink et al.; Cancer Cell 2008). **A)** Ex vivo imaging of therapeutic, tumor-surrounding CD4+ T helper cells. **B)** Arrest of tumor growth by peritumoral Cd4+ T helper cells. **C)** Tumor growth in the absence of therapy.

für den Menschen weiterentwickelt. **3)** Genetisch bedingte Haut-Fragilitäts-syndrome gehören zu den am schwersten belastenden Krankheiten des Menschen. Basierend auf Kenntnissen bezüglich Haut-erkrankungen, die in Folge von Knochenmarktransplantationen auftreten, sind wir dabei, mit der Abteilung für Pädiatrie eine Stammzelltherapie für schwere, bullöse Haut-Fragilitätssyndrome zu entwickeln. Erste, präklinische Daten zeigen, dass Knochenmarkstammzellen in der Tat die gestörte Barrierefunktion der Haut zumindest teilweise wieder herstellen können. Dies ist eine erste Therapie-Chance für diese schwer erkrankten Kinder.

### Target-orientated immunotherapies: development for immune mediated diseases and cancer

The research focuses on three major questions: **1)** How regulates the adaptive immune system development, differentiation and damage of solid organs? We address this by asking who and why interleukin 4-dominated or IL-23 deficient immune responses silence harmful immune reactions in the case of psoriasis or experimental encephalitis, the experimental model disease for multiple sclerosis. On the other side, we analyze the modes of action leading to tissue damage and translate them into novel immune therapies for cancer diseases. The results established a novel therapy for the human disease psoriasis, uncovered unexpected risks of tumor immune therapies, and established key factors responsible for successful tumor immune therapies. **2)** We continuously work on the translation of data from animal experiments into humans, and, inversely, use in vitro

analyses, and, where necessary use model diseases in mice, to analyze in depth the mode of action of novel therapies under development for humans. **3)** As novel direction we took advantage from our experience in transplantation immunology and develop, in close collaboration with the department of pediatrics, a stem cell therapy for severe blistering skin diseases, a group of diseases with urgent but unmet therapeutic need.

### Projektleitung

Prof. Dr. Martin Röcken

Eberhard Karls Universität Tübingen  
Universitäts-Hautklinik  
Liebermeisterstr. 25  
72076 Tübingen

Tel.: 0049 (0)7071/29 84574

Fax: 0049 (0)7071/29 5450

[martin.roecken@med.uni-tuebingen.de](mailto:martin.roecken@med.uni-tuebingen.de)

[www.hautklinik-tuebingen.de](http://www.hautklinik-tuebingen.de)

