



Entwicklung innovativer Immuntherapeutika gegen Krebs

Harpreet Singh

Wissenschaftliche Grundlagen

Die Firma immatics, eine Ausgründung der Universität Tübingen, Abteilung Immunologie (Prof. Hans-Georg Rammensee) entwickelt neue therapeutische Impfstoffe gegen diverse Krebserkrankungen. Die Produkte von immatics enthalten Kombinationen multipler synthetischer tumor-assoziiertes Peptide (TUMAPs), die als natürliche Liganden von HLA-Klasse I- oder Klasse II-Rezeptoren auftreten. Diese können zytotoxische T-Zellen bzw. T-Helferzellen aktivieren, welche zentrale Funktionen in der zellulären Immunabwehr haben und unter bestimmten Umständen Krebszellen eliminieren. Jedes TUMAP kommt bei der Mehrheit der Patienten natürlicherweise auf den Tumorzellen vor. Setzt man mehrere TUMAPs zugleich ein, so soll sich die Wahrscheinlichkeit erhöhen, Krebszellen zu eliminieren und Behandlungserfolge zu erzielen. TUMAPs sind kurze Peptide und aufgrund etablierter und gut skalierbarer chemischer Syntheseprozesse sehr gut für die Entwicklung von Medikamenten geeignet.

Die Technologie von immatics (XPRESIDENT™) ermöglicht die rasche und rationale Identifizierung tumor-assoziiertes Peptide für verschiedene Krebsarten. Zurzeit befinden sich zwei Multipeptid-Produkte von immatics, IMA901 gegen Nierenzellkrebs und IMA910 gegen Darmkrebs, in klinischen Phase II-Studien. Das dritte Produkt, IMA950 zur Behandlung des Glioms, wird in 2010 mit der klinischen Entwicklung beginnen. Weitere Produktkandidaten sind gegenwärtig in der präklinischen Entwicklung.

Ziele

Ziel von immatics ist die Entwicklung innovativer Immuntherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen. Diese Therapien sollen für den Patienten nicht nur wirksamer, sondern auch besser verträglich sein als herkömmliche Therapien.

Strategie

Mithilfe der eigenen Technologieplattform XPRESIDENT™ identifiziert immatics ständig große Mengen tumor-assoziiertes Peptide (TUMAPs) direkt von primären Tumorgeweben. Allein seit 2004 erzielte

die Firma über 200.000 TUMAP-Identifikationen und konnte sich die Patentrechte für jene Sequenzen sichern, die für die Krebstherapie besonders geeignet scheinen. XPRESIDENT™ ermöglicht, tumor-assoziiertes Peptide zu identifizieren, die folgende drei Eigenschaften erfüllen: (1) die natürliche Präsentation der TUMAPs in Tumoren von Patienten, (2) keine oder eine deutlich geringere Präsentation der TUMAPs in Normalgewebe und (3) die ausreichende Fähigkeit der TUMAPs, T-Zellen zu induzieren (Immunogenität).



Abb. 1: immatics entwickelt neue Immuntherapien gegen Krebs. Zurzeit befinden sich zwei Produkte gegen Nieren- und Darmkrebs in klinischer Entwicklung, ein Produkt gegen Hirntumore folgt in Kürze.

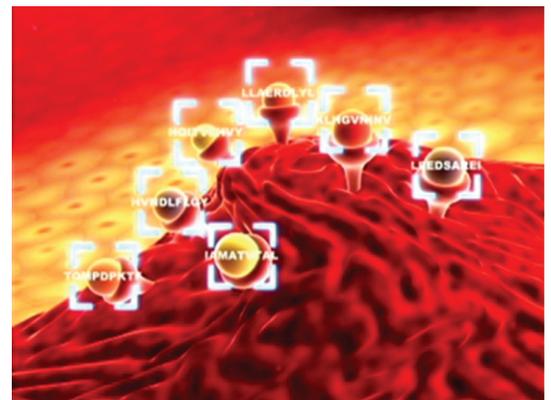


Abb. 2: Tumorzellen präsentieren tumor-assoziiertes Peptide (TUMAPs) auf HLA-Rezeptoren. Die Technologieplattform XPRESIDENT™ ermöglicht die Identifizierung von TUMAPs direkt von Primärtumorgewebe.

Development of novel anti-cancer vaccines for multiple cancer indications

immatics has developed a drug discovery technology platform called XPRESIDENT™ which allows the identification, selection and validation of class I and II TUMAPs from primary human tumor tissue samples. The central aspect of immatics' drug discovery engine is the ability to identify TUMAPs directly from primary human tumor material, meaning that TUMAPs are confirmed to be naturally processed and presented on real tumors in real patients. This is a significant advantage over other technologies using computer algorithms to predict putative TUMAP sequences or using cell lines which often display an expression profile very distinct from primary tumor cells. This is only possible due to a high sensitivity level (femtomolar range). Typically, immatics identifies up to several hundred different HLA-binding peptides from one small tumor sample. To date, this volume of output remains unmet by any other analytical set-up.

With its latest two versions, XPRESIDENT™ v2.1 and v2.2, the platform is now also able to directly quantitate TUMAPs in tumor vs. healthy tissues allowing for the first time to detect novel antigens over-presented by HLA molecules that cannot be detected on protein (proteomics) or mRNA (genomics) levels and to validate peptides restricted to HLA alleles beyond HLA-A*02.

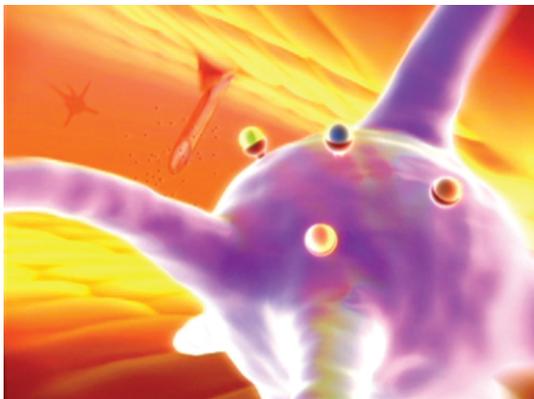


Abb. 3: Die TUMAPs werden in klinischen Studien erprobt. Sie werden direkt in die Haut gespritzt. Dort binden sie an dendritische Zellen, die in dann in die Lymphknoten wandern und dort T-Zellen aktivieren.

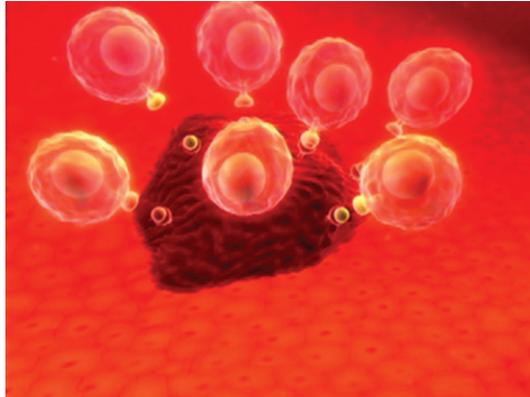


Abb. 4: Mit TUMAPs spezifisch aktivierte T-Zellen greifen Tumorzellen an. Je mehr verschiedene T-Zellen aktiviert werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapie.

Projektleitung

Dr. Harpreet Singh
Dr. Toni Weinschenk

immatics biotechnologies GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 15
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071 5397 0
Fax: 0049/(0)7071 5397 900

info@immatics.com

www.immatics.com

