

Judith Feucht: Trainerin therapeutischer Immunzellen

Kinder, die an einer akuten lymphatischen Leukämie erkranken, können heute durch konventionelle Therapien mit fast 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit geheilt werden. Das war schon so, als Judith Feucht nach dem Abschluss ihres Medizinstudiums 2011 als Assistenzärztin am Universitätsklinikum Tübingen zu arbeiten begann. Die jungen Patientinnen und Patienten, die sie dort behandelte, hatten jedoch häufig einen Rückfall ihrer Blutkrebserkrankung erlitten. Sie waren austherapiert und ihre Überlebenschancen gering. In diesen Jahren glomm für solche Kinder und deren Eltern von amerikanischen Kliniken in New York, Memphis und Philadelphia aus Hoffnung auf. Dort war im ersten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts eine neue Form der Gentherapie zur Behandlung von Blutkrebs entwickelt worden, die Anfang der 2010er Jahre erstmals an Patienten erprobt wurde. Diesen Patienten wurden eigene T-Zellen entnommen und außerhalb ihres Körpers gentechnisch mit einem künstlichen Oberflächenrezeptor versehen, der zielgenau auf bestimmte Krebszellen eingestellt war. Drei bis vier Wochen dauerte der Herstellungsprozess, bevor seine veränderten Zellen dem Patienten wieder verabreicht wurden. Diese sogenannte CAR-T-Zelltherapie basierte ganz wesentlich auf präklinischen Forschungsarbeiten von Michel Sadelain in New York. Er publizierte auch die Ergebnisse der ersten klinischen Studie bei Erwachsenen. Carl June wiederum wurde in Philadelphia zum Pionier der Therapie von leukämiekranken Kindern mit CAR-T-Zellen - mit bemerkenswertem Erfolg. Im April 2012 behandelte June damit im Rahmen einer klinischen Studie erstmals ein Kind, das an einer refraktären Leukämie litt. Es war die 7-jährige Emily Whitehead. Kürzlich feierte sie ihren 20. Geburtstag. Auch aus Tübingen, so erinnert sich Judith Feucht, sei unter der Ägide des Abteilungsdirektors Rupert Handgretinger damals das ein oder andere Kind in die USA geschickt worden. „Die Technik muss ich lernen, um diese Therapie nach Deutschland zu bringen“, habe sie sich ganz naiv gedacht. Mit Unterstützung ihres Doktorvaters Tobias Feuchtinger stellte sie einen Kontakt zu Michel Sadelain her. Der war von ihrer Entschlossenheit beeindruckt. Er lud sie ein, sich seiner Gruppe in New York vorzustellen. Wenige Monate später fand sich Feucht als Postdoktorandin bei Sadelain am Memorial Sloan Kettering Cancer Center wieder, wo sie substanzielle Beiträge zur Weiterentwicklung der CAR-T-Zelltherapie leistete.

Der Ausweg aus einem Dilemma der Krebsmedizin

Neben den natürlichen Killerzellen unseres angeborenen Immunsystems sind die cytotoxischen CD8-T-Zellen unseres adaptiven Immunsystems die weitaus wichtigsten Immunzellen für die frühzeitige Ausschaltung von Tumoren. Wie gesunde Körperzellen auch, präsentieren Krebszellen kleine Bruchstücke aus dem Abbau ihrer nicht mehr benötigten oder verbrauchten Proteine in passenden Rahmen, den MHC-I-Molekülen, auf ihrer Oberfläche. Idealerweise erkennen T-Zellen mit einem ihrer Rezeptoren diese Krebspeptide als fremde Antigene und töten die Zellen ab, die sie ausstellen. Dieser für sie fatalen erkenntnisdienlichen Behandlung versuchen Krebszellen begreiflicherweise zu entgehen. Eine ihrer Strategien besteht darin, die Zahl der ausgestellten Antigene zu reduzieren oder gar auf Null zu senken. Damit lassen sie die Tumorsuche der T-Zellen ins Leere laufen, denn deren Rezeptoren können nur solche Antigene erkennen, die von MHC-I-Molekülen präsentiert werden. Aus diesem Dilemma der Krebsmedizin resultierte schon in den späten 1980er Jahren die Idee, künstliche T-Zellrezeptoren zu entwickeln, die nicht auf eine MHC-Präsentation von Krebsantigenen angewiesen sind. Antikörper, die von B-Zellen gebildet werden, erkennen MHC-unabhängige Oberflächenmarker als Antigene. Deshalb begann man, Chimären aus einem extrazellulären Antikörperanteil und einer intrazellulären T-Zell-Aktivierungsdomäne zu konstruieren und nannte sie chimärische Antigenrezeptoren (CAR). Deren erste Generation erwies sich aber als wenig wirksam. Erst die Einführung einer kostimulatorischen Domäne in das T-Zellkonstrukt durch Michel Sadelain schuf 2003 die zweite, wirksame CAR-Generation. Sadelain war es auch, der das Oberflächenantigen CD19 auf bestimmten Blutkrebszellen als ideales Target einer CAR-T-Zelltherapie identifizierte und validierte.

Von der schwäbischen Alb in ein Weltklasselabor

Dass sie eines Tages an der Front der Immuntherapieforschung stehen und an der Konstruktion neuer Generationen von CARs beteiligt sein würde, war Judith Feucht nicht in die Wiege gelegt worden. Sie ist auf der schwäbischen Alb aufgewachsen und zur Schule gegangen und hat dann sechs Jahre lang Medizin in Tübingen studiert. „Das wirkt sehr eng“, sagt sie. „Aber Reisen hat mich immer bereichert.“ Und tatsächlich nutzte sie ihr Studium für eine ungewöhnliche Vielzahl internationaler Famulaturen. Vom österreichischen Bludenz über die französische Karibik, das westafrikanische Gabun und das australische Sydney bis nach Baden in der Schweiz spannten sich in den Semesterferien und während ihres Praktischen Jahres die Stationen ihrer ärztlichen Ausbildung. „Ich bin offen durch mein Studium gegangen, der Welt wie der Wissenschaft gegenüber.“ Angeregt durch ihr Interesse an der Immunologie absolvierte sie schon ihre Doktorarbeit in dieser Disziplin. „Das war

natürlich vom Umfang her begrenzt.“ Auch andere Themen blieben für die junge Assistenzärztin spannend, als sie sich auf die Kinderheilkunde spezialisierte. Aber das Leiden krebskranker Kinder nahm sie zunehmend mit. Die Kunde von neuen Immuntherapien entfachte ihr altes Interesse an der Immunologie erneut, der sie sich schon in ihrer Doktorarbeit gewidmet hatte. Das besonders bösartige Neuroblastom trat in den Fokus ihrer Aufmerksamkeit. Ließen sich auch dagegen Immuntherapien entwickeln? Mit dem Auftrag, mehr darüber zu erfahren, stattete sie die Münchner Care-for-Rare Foundation mit einem Halbjahres-Stipendium aus, das ihr 2015 den Start in Sadelains Weltklasselabor ermöglichte. Bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hatte sie so rechtzeitig einen Antrag auf Förderung gestellt und bewilligt bekommen, dass sie nach dessen Ablauf bleiben konnte. „Die genetische Veränderung von T-Zellen habe ich komplett erst in New York gelernt.“

1XX-CARs: Ein Triumph rationalen Designs

Sie habe einen guten Zeitpunkt erwischt, um in Ruhe in dieses große Labor hineinwachsen zu können, in dem Menschen unterschiedlichster Expertisen zusammen an der Bench stehen, erinnert sich Judith Feucht. „Wir haben uns ständig ausgetauscht und gegenseitig geholfen und voneinander gelernt.“ Der weltweite Hype um CAR-T-Zelltherapien habe erst zwei Jahre später begonnen, nachdem die amerikanische Zulassungsbehörde FDA die erste von ihnen nach einem beschleunigten Verfahren zur Behandlung fortgeschrittener Stadien einer akuten Leukämie bei Patienten bis zu 25 Jahren zugelassen hatte. Von den 79 Patienten, die in der Zulassungsstudie mit dieser Therapie mit dem Handelsnamen Kymriah® behandelt worden, lebten fünf Jahre später noch 55 Prozent. Das ist ein sensationeller Erfolg. Er verdeutlicht aber auch eine Grenze von CAR-T-Zellen der zweiten Generation: Anfangs erledigen sie ihre Arbeit äußerst gründlich, ermüden dann aber oft schnell und verlieren mit ihrer Kondition allmählich ihre Wirksamkeit. Diese Grenze zu überwinden, war ein Hauptanliegen der Gruppe, der sich Feucht angeschlossen hatte. „Aus der Translation haben wir Aspekte gelernt, die wir präklinisch nicht kannten.“ So sei sie dazu gekommen, sich näher damit zu beschäftigen, wie das an ihrem Rezeptor ankommende Signal „Krebszelle entdeckt!“ innerhalb einer CAR-T-Zelle weitergeleitet wird, um deren Killermechanismus auszulösen. Die T-Zell Aktivierungsdomäne von CARs enthält dafür drei Schnittstellen, die die Stärke dieses Signals modulieren. Das sind die sogenannten ITAMs. Aber braucht eine CAR-T-Zelle wirklich alle drei? fragte sich Feucht. In aufwändigen Experimenten, die großes handwerkliches Geschick erforderten, erzeugte sie zusammen mit ihrer Gruppe CARs, denen ein oder zwei ITAMs fehlten. Dann charakterisierte sie diese CARs molekularbiologisch und testete die mit diesen Varianten bestückten T-Zellen in

Mausmodellen für akute lymphatische Leukämie. Mit dem überraschenden Ergebnis, dass CAR-T-Zellen, deren zweites und drittes ITAM sie entfernt hatte, besser wirkten als das Original. Diese 1XX-CAR-T-Zellen ermüdeten nicht nur langsamer, sondern bildeten auch häufiger langlebige Gedächtniszellen. Durch das gezielte Herabdimmen der Signalstärke hatte sie den Krebskillerzellen einen Ausdauerbooster verliehen¹. „Zuerst konnte ich das gar nicht glauben“, erinnert sich Feucht, die als 1XX-CAR-Erfinderin ein Patent daran hält. „Der schönste Moment für mich war, als andere Forschende unsere Ergebnisse reproduzieren konnten.“

Erste klinische Studien machen Mut

Eine klinische Phase-I-Studie an erwachsenen Blutkrebs-Patienten, die jüngst publiziert wurde, hat ergeben, dass eine 1XX-CAR-T-Zelltherapie schon in relativ geringer Dosierung gut wirkt. Das senkt das Risiko der lebensbedrohlichen Nebenwirkung eines Zytokinsturms durch ein übermäßig aktiviertes Immunsystem. Es macht es auch leichter, genügend T-Zellen für die Therapie herzustellen. „Wir entnehmen sie ja Patienten, die durch viele vorangegangene Therapien geschwächt sind“, sagt Judith Feucht. „Die haben manchmal gar nicht mehr so viele T-Zellen. Da ist es gut, mit weniger auskommen zu können.“ Darüber hinaus bieten 1XX-CAR-T-Zellen die Chance, endlich auch solide Tumore therapeutisch zu treffen. Dass dies mit herkömmlichen CAR-T-Zellen bisher nicht gelungen ist, liegt nicht nur daran, dass Blutkrebszellen leichter zugänglich sind und einheitlichere Oberflächenantigene haben als Krebszellen, die innerhalb eines Organs wie beispielsweise der Lunge oder den Eierstöcken wuchern. Es liegt auch daran, dass das Tumorgewebe sich dort mit einem dichten immunsuppressiven Geflecht umgibt, in dem T-Zellen sehr schnell die Puste ausgeht. Ob 1XX-CAR-T-Zellen mit ihrer besseren Kondition dort mehr ausrichten können, wird klinisch bereits geprüft.

Ein Familienlabor im Exzellenzcluster

In Tübingen, wo sie seit 2020 wieder forscht und seit 2023 eine W2-Professur für zelluläre Immuntherapien gegen Krebs innehat, gehört Judith Feucht seit ihrer Rückkehr dem Exzellenzcluster iFIT an, dessen Laufzeit im Mai dieses Jahres um weitere sieben Jahre verlängert worden ist. iFIT ist der einzige onkologische Exzellenzcluster Deutschlands. Seine nationale Spitzenstellung sorgt dafür, dass dort entwickelte Krebstherapien schneller in klinische Studien gelangen - ein ideales Umfeld für Judith Feucht und ihren Partner Josef Leibold, der als Juniorprofessor auf funktionelle Immunogenetik spezialisiert ist. „Wir haben zusammen Medizin studiert und sind später fast zeitgleich in die USA gegangen“, berichtet Feucht. Beide führen ihre Labore heute unter dem gemeinsamen Dach der „Feucht & Leibold Labs“, er legt

seinen Schwerpunkt auf die Tumorbilogie, sie auf die Immunologie. So lasse sich die Fragestellung „Was macht die Tumorzelle gefährlich, was macht die T-Zelle wirksam?“ in optimaler Ergänzung adressieren, sagt Feucht. In den vereinten Laboren der beiden *Principal Investigators* arbeiten 17 Frauen und vier Männer. Und auf Gruppenbildern strahlt im Vordergrund die 3-jährige Tochter des Ehepaares in die Kamera. Frauen in der Wissenschaft zu fördern, ist Feucht ein Herzensanliegen. „Noch immer scheitern zu viele daran, nach der Promotion den Sprung in die Forschung zu schaffen, weil das die Zeit ist, wo die Kinder kommen“, sagt sie, die ihren Mitarbeiterinnen vorlebt, dass man auch mit Kind und Elternzeit seine Karriere nicht aufgeben muss.

Ein neues Target gegen Alterskrankheiten

Noch in New York hatte Judith Feucht sich ein zweites wissenschaftliches Standbein aufgebaut, das ihr 2022 einen Starting Grant des European Research Council eintrug, aus dessen Geldern sie noch bis 2027 schöpfen kann. Sie nahm seneszente Zellen ins Visier. Das sind im chronischen Verlauf schadhafte Zellen, denen unser Körper die Fähigkeit sich zu teilen entzieht, damit sie nicht zu Krebszellen entarten. Therapeutisch kann es umgekehrt sinnvoll sein, Krebszellen in einen Zustand der Seneszenz zu versetzen. Je älter wir werden, desto mehr häufen sich aber seneszente Zellen an, die einen spezifischen Cocktail von Entzündungsbotenstoffen ausscheiden, die das umliegende Gewebe schädigen und die Entstehung von Krankheiten wie Fibrose, Diabetes, Atherosklerose oder Krebs begünstigen. Feucht und ihre Kolleginnen fanden nun heraus, dass seneszente Zellen ein besonders auffälliges Oberflächenmerkmal tragen, den uPA-Rezeptor. Also konstruierten sie CARs, deren Antikörperanteil uPAR erkennt und dadurch das Signal zu deren Zerstörung in die mit ihnen bestückten T-Zellen vermittelt. In Tiermodellen haben sich diese uPAR-CAR-T-Zellen bereits bewährt. Der Humanmedizin eröffnen sie die Perspektive, bisher unzureichend behandelbare altersbedingte Krankheiten künftig gezielt mit maßgeschneiderten Immunzellen angehen zu können.²

Doppelte Ansprache solider Tumore?

„Wir verstehen die Biologie von CAR-T-Zellen inzwischen so gut, dass wir auf ihren Signalwegen immer neue Angriffspunkte für die Konstruktion besserer CAR-Produkte finden, und sei es nur durch den Austausch einer einzigen Aminosäure“, sagt Feucht. Daher sei sie zuversichtlich, im weltweiten Wettbewerb um die Ausdehnung des Wirkungsbereiches von CAR-T-Zelltherapien auf solide Tumore vorne dabei zu bleiben. Einen so hohen Stellenwert wie im Blut würden sie dort als Monotherapie aber wohl kaum bekommen können. Zu limitiert sei die Zahl von MHC-unabhängigen

Oberflächenmarkern auf Tumorzellen, zu heterogen deren dortige Expression. Antigene auf dem MHC-Rahmen und im Inneren einer Tumorzelle kommen zigtausendfach öfter vor. Impft man Patienten mit einem dieser Antigene, kann man dadurch viele T-Zellen mit einem dafür spezifischen Rezeptor gewinnen. Entschlüsselt man die Gensequenz dieses Rezeptors, kann man ihn gentechnisch herstellen und damit T-Zellen verändern, die man dem Patienten entnommen hat und ihm dann zurückgibt. Das ist das Prinzip von T-Zellrezeptorthérapien. An der Konstruktion von Hybriden aus CAR-T-Zell- und T-Zellrezeptorthérapien wird schon gearbeitet. „Es ist sehr spannend, was sich da tut“, sagt Judith Feucht. „Es gibt Bereiche, in denen beide Prinzipien zusammenkommen und an denen auch wir hier im Labor forschen.“ Auf ihrem Weg zu einer unbefristeten Professur unterstützt die Aventis Foundation sie mit einem Life Sciences Bridge Award.

Author: Joachim Pietzsch, wissenswort

Fotos: © Uwe Dettmar

¹Feucht J*, Sun J*, Eyquem J, Ho YJ, Zhao Z, Leibold J, Dobrin A, Cabriolu A, Hamieh M, Sadelain M. *Calibration of CAR activation potential directs alternative T cell fates and therapeutic potency*. Nat Med, 25:82-88, 2019. DOI: 10.1038/s41591-018-0290-5

²Amor C*, Feucht J*, Leibold J*, Ho YJ, Zhu C, Alonso-Curbelo D, Mansilla-Soto J, Boyer JA, Li X, Giavridis T, Kulick A, Houlihan S, Peerschke E, Friedman SL, Ponomarev V, Piersigilli A, Sadelain M, Lowe SW. *Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies*. Nature, 583(7814):127-132, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2403-9