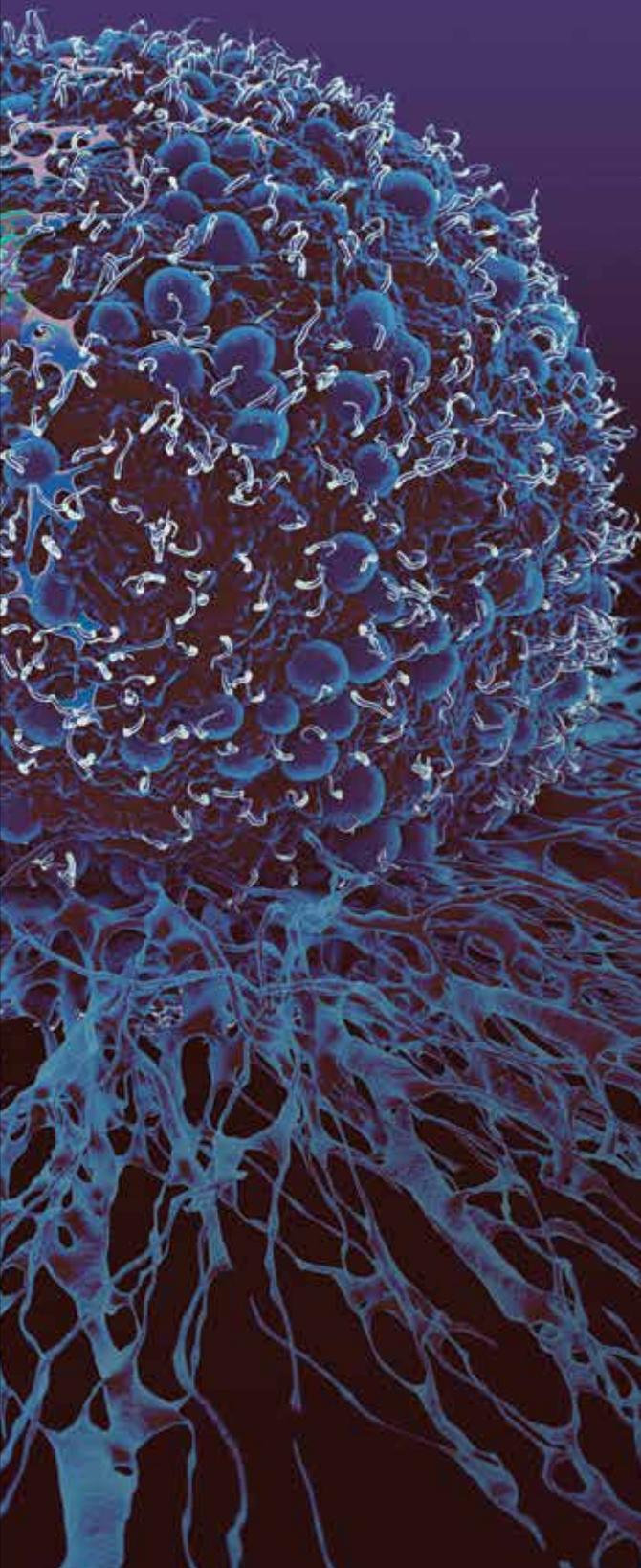


Die T-Zellen unseres Immunsystems können Krebszellen erkennen und zerstören. Das machen sich unterschiedliche Ansätze der Immuntherapie gegen Krebs zunutze.

Illustration: H. Roger/Science Photo Library



”
|
Unsere
Forschung bewegt
sich an den
Grenzen
des Möglichen
|
“

Ganz neue Therapieansätze machen seit einigen Jahren Hoffnung, Krebserkrankungen künftig noch besser behandeln zu können. Ein Gespräch mit dem Biophysiker **Klaus Wagenbauer** über seinen Weg in die Krebsforschung und den Ansatz seines Start-ups in der Immuntherapie: Ein winziger Schalter soll dabei den Unterschied machen.

”

|

Herr Wagenbauer, was ist für Sie Krebs – aus Ihrer Perspektive als Forscher und Unternehmer, aber auch ganz persönlich?
Aus der persönlichen Perspektive betrachtet, ist die Diagnose Krebs ein Schicksalsschlag. Jeder hat Verwandte oder nahe Bekannte, denen so eine Diagnose widerfahren ist. In der Regel kennt man die therapeutischen Verläufe und weiß, dass die Erkrankung mit dem Tod enden kann. Zudem sind die derzeitigen Therapien nicht angenehm, das ist ein massiver Einschnitt ins Leben. Als Forscher und Unternehmer verstehe ich Krebs als eine sehr große Herausforderung. Klinisch betrachtet ist es mein Wunsch, Therapien zu entwickeln, um Krebs den Kampf anzusagen. Und in unserer Forschung geht es darum, dem Immunsystem eine zweite Chance zu geben, Krebszellen effizient zu bekämpfen.

In unserer
Forschung
geht es darum,
dem Immun-
system eine
zweite Chance
zu geben,
Krebszellen
effizient zu
bekämpfen.

|

“

Hat Krebs aus Forschersicht auch etwas Faszinierendes?

Therapeutisch gesehen gibt es schon Strategien gegen den Krebs. Nur ist es ein schlauer Gegner, der sich immer wieder auf neue Bedingungen einstellt und Möglichkeiten findet, die Therapie zu umgehen, um sich am Leben zu halten. Die Zellen haben einen hohen Drang zu überleben. Und aus dieser Perspektive ist unser Forschungsgebiet äußerst faszinierend.

Was treibt Sie in Ihrem Beruf an?

Forschung und neue Technologien haben mich immer fasziniert. Deswegen habe ich während meines Physikstudiums die Biotech-Richtung eingeschlagen. Unsere Forschung bewegt sich an den Grenzen des Möglichen. Das hat noch nie jemand zuvor gemacht. Es gibt keine klare Roadmap, wo es hingehen wird. Das Ziel ist aber klar: Wir wollen Medikamente entwickeln zur effizienten Bekämpfung von Krebs. Und das Team im Hintergrund, das ist für mich auch ein Antrieb.

Wird Krebs irgendwann heilbar sein?

Ob Krebs heilbar wird, ist eine schwierige Frage. Ich hoffe es. Was ich mir aber nicht

vorstellen kann, ist, dass es ein Medikament geben wird, das für alle Krebsindikationen die Lösung ist. Wahrscheinlich wird es viele verschiedene Technologien geben, die in einzelnen Bereichen einen großen Durchbruch erzielen können.

Warum tut sich das Immunsystem so schwer damit, Krebszellen zu erkennen?

Krebszellen sind, vereinfacht gesagt, entartete gesunde Zellen. Das bedeutet, dass es sich ursprünglich um körpereigene Zellen handelt, die eine normale Funktion erfüllten. Durch Anhäufung von DNA-Schäden verändern sich die Zellen

und entwickeln Eigenschaften, die zum typischen Krebsverhalten führen. Krebszellen nutzen etwa spezielle Mechanismen, um dem Immunsystem zu entkommen, das defekte Zellen normalerweise eliminiert. Sie können sich unkontrolliert vermehren und durch ihr ungehindertes Wachstum Druck auf umliegende Organe und Gewebe ausüben. Wie gut eine Krebserkrankung behandelbar ist, hängt maßgeblich davon ab, wo sie im Körper auftritt und in welchem Stadium der Krebs erkannt wird. Wenn etwa ein Gehirntumor uneingeschränkt wächst, hat das deutlich früher große gesundheitliche Folgen als in anderen Teilen des Körpers, etwa der Brust.

Sie haben das Unternehmen Plectonic gegründet, wie kam es dazu?

Den Grundstein legten wir um das Jahr 2018. Schon während der Promotion waren meine Mitgründer und ich von der DNA-Nanotechnologie fasziniert. An unserem Lehrstuhl konnten wir sehr kreativ sein und mögliche Anwendungen für die Technologie entwickeln. Daraus hat sich Schritt für Schritt alles entwickelt und wir kamen als Physiker zur Krebstherapie. Wir hatten wenig Scheu, vermutlich damals auch wenig Ahnung. Aber wir kamen immer mehr in die Thematik hinein, unsere Konzepte haben immer besser funktioniert. In den Jahren 2021/22 hatten wir schließlich einen soliden Datensatz, mit dem wir weiterarbeiten konnten. Doch schnell wurde klar: Unser akademisches Umfeld bot weder die finanziellen Mittel noch die strukturellen Voraussetzungen, um Krebswirkstoffe gezielt weiterzuentwickeln – letztlich waren wir in einem Physik-Department. Wir sind dann mit der Bundesagentur für Sprunginnovationen SPRIND in Kontakt gekommen, und unser disruptiver Ansatz hat sehr gut gepasst. Dank der Förderung der Agentur konnten wir unser Unternehmen gründen. Seit einem Jahr sind wir auf dem Biotechnologie-Campus in Hallbergmoos aktiv, und unser Team ist inzwischen auf fast 35 Mitglieder angewachsen.

„Neue Techno-
logien haben mich
immer fasziniert“:
Klaus Wagenbauer.



Von der Physik in die Krebsforschung?

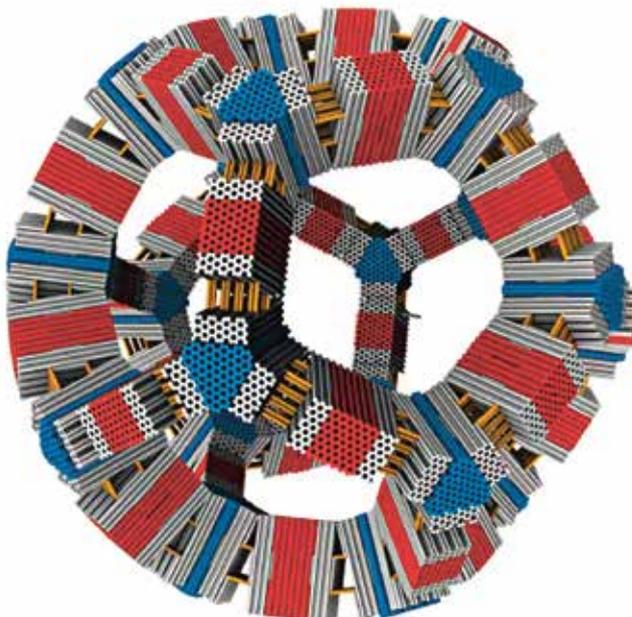
Ja, genau. Für meine Doktorarbeit habe ich in der Biophysik an DNA- und Nanotechnologie geforscht. Wir haben eine Technologie verwendet, die DNA-Origami heißt. Der Lehrstuhl von Hendrik Dietz an der TU München ist hier einer der führenden Lehrstühle weltweit. Mit Hilfe der DNA-Origami-Technologie habe ich Nanostrukturen entworfen, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip funktionieren. Man kennt das aus der Natur: Zwei Bausteine passen perfekt zueinander wie Schlüssel und Schloss. Im Körper ist das etwa der Fall bei Proteinen und Liganden. Nach erfolgreichem Andocken läuft eine Signaltransduktionskaskade ab, die weitere Prozesse initiiert. Ein zentraler Teil meiner Doktorarbeit bestand darin, das Schlüssel-Schloss-Prinzip in DNA-Strukturen zu integrieren – sei es für schaltbare Nanostrukturen oder für Module, die sich wie Nano-Lego präzise miteinander verbinden lassen. Eine konkrete Anwendung stand zunächst nicht im Fokus – vielmehr ging es darum, die Technologie in ihrer Tiefe zu verstehen. Doch genau dieses Wissen ebnete den Weg zur praktischen Anwendung. Meine Mitgründer und ich waren von der Technologie fasziniert und wollten ihr Potential weiter ausschöpfen. Also haben wir es einfach gemacht.

Warum arbeiten Sie auf DNA-Basis, also mit Desoxyribonuklein-Säure, und nicht auf RNA-Basis, mit Ribonukleinsäure?

”

Eine konkrete Anwendung stand zunächst nicht im Fokus – vielmehr ging es darum, die Technologie in ihrer Tiefe zu verstehen.

Nanometergroße Objekte wie dieser Dodekaeder lassen sich mit der DNA-Origami-Technik herstellen.



Der einfache Grund ist, dass die DNA-Nanotechnologie unsere Kernkompetenz ist und DNA-Origami unsere Grundtechnologie, um Nanostrukturen zu bauen. Die DNA erfüllt nur den Zweck des Baumaterials. So wie man Ziegel nimmt, um ein Haus zu bauen, nehmen wir DNA, um Nanostrukturen zu bauen. Hinzu kommt, dass DNA stabiler ist als RNA, deren Moleküle leichter zerfallen.

Was sagen Sie jemandem, der Angst hat, dass Ihre Arbeit in das menschliche Erbgut eingreift?

Da gibt es nach aktuellem Wissensstand keine Bedenken. Unsere Nanostrukturen, werden zwar aus DNA aufgebaut, aber der menschliche Körper hat gute Abwehrmechanismen, um das Erbgut vor Fremdeinwirkungen zu schützen.

Wird man Ihre Methode gegen alle Krebsarten einsetzen können?

Das wäre die ganz große Hoffnung. Man unterscheidet grob zwischen Blutkrebs-erkrankungen und soliden Tumoren, die im Körper fest anwachsen. Wir testen gerade beide Richtungen aus. Und natürlich besteht die Frage, ob wir jeden soliden Tumor oder Blutkrebs adressieren können. Das wird die Zukunft zeigen. Derzeit denke ich, es könnte möglich sein.

Wie wird man die Methode im Vergleich zu anderen Krebstherapien anwenden?

Unser immuntherapeutischer Ansatz wird wie auch andere neue Ansätze vorerst nicht als Therapie ersten Grades verwendet, sondern als Folgetherapie, je nach Krebsindikation. Für Blutkrebs etwa, wie auch andere nicht operable Tumore, wäre Chemotherapie eine Therapie erster Wahl. Je besser man eine Behandlungslinie versteht, desto gezielter lassen sich verschiedene Therapieansätze kombinieren – etwa Chemotherapie mit Immuntherapie. Bereits zugelassene immuntherapeutische Ansätze zeigen hier vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten.

Warum versucht man nicht, zuerst das Immunsystem zu aktivieren?

In der Regel beginnt man mit dem größten „Hammer“, also dem vielversprechendsten Ansatz. Am besten ist es, wenn man operieren kann, um den größten Teil des Tumors zu entfernen. Dann wird

versucht, mit Bestrahlung oder Chemotherapie die Reste zu minimieren. Bringen diese Ansätze nicht den gewünschten Erfolg, setzt man auf eine Antikörpertherapie. Sollte sich in Zukunft zeigen, dass immuntherapeutische Behandlungen in 90 % der Fälle wirksam sind, werden sie im Gesamtkonzept weiter nach vorne rücken. Dann bleibt eine Operation vielleicht weiterhin der erste Schritt, doch direkt danach würde die Immuntherapie folgen. Manchmal rücken Antikörpertherapien auch ganz nach vorne. Das ist zum Beispiel bei sogenannten Checkpoint-Immunblockern geschehen, die bei geeigneten Fällen bereits vor einer Operation gegeben werden, weil sie so effektiv sind.

Worin unterscheidet sich denn Ihr Ansatz von anderen immunonkologischen Verfahren?

Wir versuchen, dem Immunsystem eine zweite Chance zu geben: Das heißt, wir locken das Immunsystem wieder zum Krebs hin. Der Ansatz dieser sogenannten Antikörpertherapie ist folgender: Ein Teil des Antikörpers bindet an die Krebszelle, der andere Teil bindet an die Immunzelle und bringt sie dadurch in nächste Nachbarschaft, sodass sie eine Chance hat, die Krebszelle zu bekämpfen.

Wenn man mit modifizierten Antikörpern arbeitet, entsteht jedoch generell das Problem, das der Körper diese als fremd erkennt und zu eliminieren versucht. Das ist grundsätzlich sehr gut, nur bei Medikamenten ist ja das Ziel, dass sie so lange im Körper bleiben, bis sie ihre Wirkung entfalten. Das Molekül, das wir verwenden, ist ein Hybrid aus Antikörpern und DNA. Unser DNA-Nanoschalter ermöglicht es, das Immunsystem erst dann zu aktivieren, wenn man relativ sicher eine Krebszelle erkannt hat. Dafür braucht man auf der Krebszelle mindestens zwei Ziele, zum Beispiel A und B. Nur wenn der Schalter A und B erkannt hat, kann er sicher eine Immunzelle rekrutieren, sonst nicht. So gelingt es, gesunde Zellen größtenteils zu verschonen. Wir bauen den Nanoschalter so, dass dieses Verschonen der Zellen letztendlich auf einem mechanischen Vorgang basiert – wie ein Schalter, mit dem man das Licht anmacht: Die Nanostruktur schaltet das Immunsystem an.

Ein anderer Ansatz im Bereich Immuntherapie ist unserem ähnlich. Hier wird

”

|

Unsere
Hoffnung ist,
dass wir in
zwei bis drei
Jahren ein
Molekül entwi-
ckelt haben,
das alle nöti-
gen Kriterien
erfüllt.

|

“

das Kopplungsstück aber direkt an eine Immunzelle (T-Zelle) angebaut. Man nennt diese Zellen dann CAR-T-Zellen. Der Vorteil ist, dass man dabei körpereigene Immunzellen bestückt. Ein Nachteil ist jedoch, dass man sein Leben lang „synthetische“ Immunzellen im Körper hat. Zudem kann man schwierig auf „Antigen-Escape“ reagieren, da eine weitere Administration von CAR-T-Zellen, die zum Beispiel ein anderes Antigen erkennen, auch zu weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen führen kann. Außerdem ist es zeitaufwändig und kostspielig, den Patienten die Zellen zu entnehmen, sie zu modifizieren und anschließend wieder zurückzugeben.

Ein weiteres immuntherapeutisches Verfahren sind Checkpoint-Blocker. Den Krebszellen gelingt es ja, das Immunsystem zu täuschen, deswegen sind sie so effektiv. Wenn man die Signalmoleküle, die diese Täuschung verursachen, hemmt, hat das Immunsystem wieder eine Chance, seine Aufgabe zu erfüllen. Checkpoint-Immunblocker sind schon seit einigen Jahren in klinischer Verwendung und haben sehr gute Ergebnisse gezeigt.

Und wann wird Ihr Ansatz in die Kliniken kommen?

Derzeit sind wir in der präklinischen Entwicklung. Das heißt, wir testen sehr viel, auch in Tierversuchen, um die grundlegenden Eigenschaften unseres neuartigen Wirkstoffs zu verstehen. Wie lange bleibt er im Körper? Wie reagiert das Immunsystem auf den Wirkstoff? Es soll ja nur gegen den Krebs aktiv werden. Und wie effektiv ist der Wirkstoff? Unsere Hoffnung ist, dass wir in zwei bis drei Jahren ein Molekül entwickelt haben, das alle nötigen Kriterien erfüllt.

Vielen Dank für das Gespräch!

Fragen: Ir

Dr. Klaus Wagenbauer

studierte Biophysik an der TU München und gründete mit Dr. Jonas Funke, Dr. Benjamin Kick und Prof. Dr. Hendrik Dietz das Start-up Plectonic Biotech, das Verfahren für die Krebsimmuntherapie entwickelt. 2023 nahm ihn die Zeitschrift „Capital“ in die Liste „Top 40 unter 40“ auf. Er ist Mitglied im Jungen Kolleg der BAdW.

Das Gespräch (hier in Auszügen abgedruckt) ist Teil der **Podcast-Reihe „Krebs besiegen“** der BAdW, deren Folgen im Laufe des Jahres sukzessive online gehen. Sie finden die Reihe unter badw.de/mediathek und überall, wo es Podcasts gibt.