



Universität
Basel

Departement
Klinische Forschung



Universitätsspital
Basel

IM ZENTRUM
Zelltherapien in der
Klinik etablieren **16**

DKForum

DAS MAGAZIN DES DEPARTEMENTS KLINISCHE FORSCHUNG BASEL

FORSCHUNG IM FOKUS

Die LSD-ADHS-Studie und
die ProBio-Studie

06

AKTUELL

Klinische Epidemiologie unter
neuer Leitung

14

JUNGE FORSCHENDE

Forschung und Arztberuf –
Tim Hallenberger im Interview

22

Zelltherapien in der Klinik etablieren

Das Universitätsspital Basel setzt mit dem «Innovations-Focus Zelltherapien» auf interdisziplinäre und translationale Forschung

Zelltherapien sind ein vielversprechender, rasch wachsender Forschungsweig. Sie haben das Potenzial, die Medizin in jenen Indikationsbereichen, in denen ein grosser Bedarf für neue Therapiekonzepte besteht, zu revolutionieren. Das Universitätsspital Basel (USB) war eine der ersten europäischen Kliniken, welche Stammzellentransplantationen anbieten konnte. In den Siebzigerjahren wurde hier bereits die erste Knochenmarktransplantation vorgenommen.

Das innovative Behandlungskonzept der Zelltherapien wurde seitdem kontinuierlich weiterentwickelt und kommt mittlerweile weitläufig zum Einsatz, sei es zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Leukämie oder Lymphdrüsenkrebs oder zur Therapie weiterer Tumorarten wie dem malignen Melanom. Mit der Behandlung von Infektionskrankheiten werden Zelltherapien auch über die Hämatologie und Onkologie hinaus angewendet.

So sind Bestrebungen im Gange, entzündungshemmende Immunzellen nach Organtransplantation zu verabreichen. Diese können den Einsatz von Immunsuppressiva ersetzen, welche die Abstossung des Spenderorgans verhindern sollen.

USB Innovations-Focus «Zelltherapien»

Die zelltherapeutischen Fortschritte am USB kamen dank einer engen Zusammenarbeit der vier Kliniken Infektiologie & Spitalhygiene, Transplantationsimmunologie & Nephrologie, Hämatologie sowie Onkologie zustande. «Es erschien uns wichtig, diese bereits bestehenden Synergien zu strukturieren und zu verstetigen, damit das USB über eine optimierte Plattform verfügt, die Spitzentechnologien entwickeln und die Medizin der Zukunft prägen kann», so Prof. Dr. med. Nina Khanna, Leitende Ärztin der Infektiologie & Spitalhygiene

und Leiterin der Transplantationsinfektiologie zur interdisziplinären Kollaboration. Es sei daher nahelegend gewesen, dass die vier Kliniken als Einheit an der Ausschreibung des USB teilnehmen würden, welche das Spital zur Förderung therapeutischer Innovationen im Haus 2021 lanciert hatte. Die Eingabe des Zelltherapie-Teams zeigte sich erfolgreich: Ein Gremium bestehend aus einem Advisory Board mit internationalen Expertinnen und Experten sowie der Spitalleitung und dem Verwaltungsrat haben den Schwerpunkt Zelltherapien zu einem der insgesamt sieben «Innovations-Foci» ernannt. Diese Schwerpunkte werden vom Spital strukturell und zum Teil auch finanziell unterstützt. Damit setzt das USB auf Medizinthemen, die in den nächsten Jahren weiter an Bedeutung gewinnen werden. Ziel ist es, einen direkten Nutzen für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zu erreichen und sich national und international zu

Im Zuge des Ausbaus der Infrastruktur für die Zelltherapie-Forschung wurde das Good Manufacturing Practice (GMP)-Reinraum-Labor am Universitätsspital Basel mit dem GMP-Labor des Departements Biomedizin fusioniert zu einer «GMP-Facility for Advanced Therapies».





positionieren. Nebst Zelltherapien sind dies die Bereiche Augenheilkunde, Akutmedizin Herz und Hirn, Geschlechtervarianz, Krebserkrankungen der Frau, Pädiatrische Neurochirurgie, sowie Regenerative Chirurgie (siehe Seite 21). Die Laufzeit jedes Innovations-Focus ist auf fünf Jahre ausgelegt.

Ein Kompetenzzentrum für Zelltherapien

Erste Schritte, welche das Zelltherapie-Team für den Aufbau des Innovations-Focus unternommen hat, war die Ausarbeitung einer formalen Organisationsstruktur. Hierfür wurden ein Management und Steering Committee sowie ein Advisory Board gebildet. Zum Managementteam gehören Prof. Dr. med. Andreas Holbro (Hämatologie), Prof. Dr. med. Lukas Jeker

«Die Zelltherapie fasziniert mich: Sie verfolgt das Prinzip, dass das Immunsystem die Aufgabe hat, Krankheiten, seien es maligne Erkrankungen oder Infektionen, zu bekämpfen oder fremde Zellen zu tolerieren. Die Innovationen auf diesem Gebiet sind dermassen spannend, vielfältig und rasant – ein Motivator.»

Prof. Andreas Holbro

(Transplantationsimmunologie & Nephrologie), Prof. Dr. med. Nina Khanna (Infektiologie & Spitalhygiene) sowie Prof. Dr. med. Heinz Läubli (Onkologie); zum Steering Committee: Prof. Dr. med. Manuel Battegay (Infektiologie & Spitalhygiene), Prof. Dr. med. Andreas Buser (Hämatologie), Prof. Dr. med. Jacob Passweg (Hämatologie), Prof. Dr. med. Stefan Schaub (Transplantationsimmunologie & Nephrologie) und Prof. Dr. med. Alfred Zippelius (Onkologie).

Weiter wurde Personal eingestellt, geschult und operative Teams für die diversen Abteilungen gebildet, einerseits für die Zellproduktion, andererseits für die Koordination klinischer Studien, die Bearbeitung regulatorischer und ethischer Fragen sowie für die interne und externe Kommunikation. Die für Zelltherapien nötige Infrastruktur am USB wurde indes erweitert und optimiert. Dazu gehören die Etablierung von Standards für die stationäre Patientenbetreuung auf der Isolierstation sowie die Schaffung einer «GMP-Facility for Advanced

Therapies». In den dazugehörigen Labors können auf Anfrage Zellen für fortgeschrittene Therapien produziert werden.

Im Zentrum ihrer Zelltherapie-Forschung stehen die Behandlungen von Patientinnen und Patienten mit therapierefraktären hämatologischen und soliden Tumoren, mit Transplantationskomplikationen oder schwer behandelbaren Infektionen ausgelöst durch das Cytomegalovirus, das Epstein-Barr-Virus, oder das Adenovirus.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Etablierung der Immuntoleranz bei nierentransplantierten Personen. Das interdisziplinäre Zelltherapie-Team betreut somit zahlreiche Patientinnen und Patienten, bei welchen die Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind. «Für einen Arzt ist es schwierig, einem Patienten nichts mehr anbieten zu können», bekennt Andreas Holbro. «Wir setzen alles daran, die Grenzen der Medizin zu erweitern». In diesem Sinne arbeiten die vier Kliniken eng zusammen, um das Angebot an

Zelltherapien weiterzuentwickeln und auszubauen. Das aus diesem Engagement entstandene Kompetenzzentrum für Zelltherapien am USB soll landesweit als solches anerkannt werden und die Betreuung und Behandlung ihrer Patientinnen und Patienten wesentlich verbessern.

Zellen als lebendes Medikament

Die Translation vom Labor in die Klinik liege vor allem im Bereich der Zelltherapien sehr nahe beieinander, berichtet Lukas Jeker. Tatsächlich sind derzeit mehrere klinische Studien in der Planung oder Umsetzung, wobei vier Projekte priorisiert wurden. Diese umfassen die Implementierung einer neuartigen virus-spezifischen T-Zelltherapie gegen das Epstein-Barr-Virus sowie einer Therapie mit selbst hergestellten chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen. Darüber hinaus die Steigerung der Produktion für Tumorin-

filtrierende Lymphozyten sowie Studien mit Partnern aus der Industrie zu Therapien mit CAR-T-Zellen.

«ESPECT»-Studie

Derzeit gibt es keine wirksame antivirale Therapie gegen Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte Lymphome und Erkrankungen. Für Patientinnen und Patienten, die auf Standardtherapien nicht ansprechen, existieren nur begrenzte therapeutische Möglichkeiten, was einen erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf darstellt. In der multizentrischen, open-label, nicht randomisierten Phase-I/II-Studie «ESPECT» untersucht die Forschungsgruppe, ob T-Gedächtniszellen in einer EBV-spezifischen Zelltherapie wirksam sind. Hierfür stellen sie aus Zellen, welche sie aus dem Blut passender Spenderinnen oder Spendern gewonnen haben, angereicherte EBV-spezifische T-Gedächtniszellen für die Anwendung in klinischen Studien her. Diese Zellen werden nach Expansion Patientinnen und Patienten in-

fundiert, welche an primären EBV-Lymphomen, -Krankheiten oder lymphoproliferativen Posttransplantationserkrankungen leiden. «Dieses translationale Projekt stellt eine aussichtsreiche Fortsetzung unserer laufenden klinischen Studie zur virusspezifischen T-Zelltherapie dar», erklärt die Studienleiterin Nina Khanna.

Das Studienteam hat in vorhergehenden Arbeiten bereits die erfolgreiche Expansion von hochfunktionalen EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen unter Beweis stellen können. Um den Einschluss einer ausreichenden Anzahl Studienteilnehmenden zu gewährleisten greifen sie auf ihr klinisches Netzwerk in der Schweiz zurück.



«Den translationalen Aspekt dieses Projekts finde ich äusserst interessant. Im Bereich Zelltherapie sind Forschung und Umsetzung in Behandlungen sehr nahe beieinander. Allerdings bedingt dies eine vorhandene Infrastruktur sowie interdisziplinäre Expertise. Im Innovations-Focus Zelltherapien habe ich die Möglichkeit, mit Kolleginnen und Kollegen aus anderen Bereichen ein gemeinsames Ziel zu verfolgen.»

Prof. Lukas Jeker

«BaseTIL»-Studien

In der «BaseTIL-1-Studie» konnte die Forschungsgruppe unter Leitung von Heinz Läubli zeigen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom auf eine adoptive Zelltherapie mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten ansprach. Für diese Behandlung wurden tumorspezifische T-Zellen aus entnommenen Tumorproben der Patientin oder des Patienten expandiert und in einer Zellkultur mit Interleukin-2 stimuliert. Die daraus resultierenden autologen tumorinfiltrierenden Lymphozyten wurden den Patientinnen und Patienten nach einer Chemotherapie wieder infundiert. Nach wie vor besteht jedoch erheblicher Bedarf, das Potenzial von tumorinfiltrierenden Lymphozyten zu verbessern,



insbesondere bezüglich der Tumorspezifität und der Expansionswirksamkeit. Ein massgeblicher Grund für den immer noch begrenzten Erfolg zellulärer Therapien bei soliden Tumoren ist die immun-suppressive Mikroumgebung, welche die T-Zellaktivierung hemmt. Diese ist durch die regulierende Wirkung immunhemmender Moleküle wie dem «Programmed Death-Ligand 1», kurz «PD-L1», gekennzeichnet. Die Überwindung der durch PD-L1 verursachten Hemmung der T-Zellaktivierung stellt eine neue, interessante Strategie in der adoptiven Zelltherapie dar.

Die Forschungsgruppe von Heinz Läubli setzt nun die in der BaseTIL-1-Studie gesammelten Erkenntnisse und Erfahrungen in einer Folgestudie, «BaseTIL-2», ein. Diese widmet sich der Behandlung weiterer immunogener Tumoren. Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, bei denen es nach einer PD-L1-basierten Standardtherapie zu einem Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung kommt, sollen von einem adoptiven tumorinfiltrieren-

den Lymphozyten-Transfer und der Wiederaufnahme einer PD-L1-Inhibitor-Therapie profitieren. BaseTIL-2 ist eine monozentrische, einarmige Phase-II-Studie.

Zelltherapien: individuell, komplex, anspruchsvoll

Die DKF Beratungs-, Regulatorik- und Monitoring-Teams begleiten die Forschungsgruppen bei der Umsetzung der vielversprechenden und ambitionierten Projekte. Diese werden gemäss den rechtlichen Grundlagen als Transplantatprodukt-Studien eingestuft, wobei Transplantatprodukte sinngemäss den Arzneimitteln gleichgestellt werden (Artikel 49 des Transplantationsgesetzes). Damit sind sie den Bestimmungen des Heilmittelgesetzes unterworfen. Da Ethikkommission und Swissmedic die Individualität und Komplexität der Zelltherapie-Forschung auch in ihren Bewilligungs- und Zulassungsprozessen berücksichtigen müssen, sind diese entsprechend umfangreich und in regulatorischer Hinsicht anspruchsvoll.

«Immuntherapien haben die Behandlung von Krebserkrankungen revolutioniert. Leider profitiert nur ein Bruchteil unserer Patientinnen und Patienten langfristig davon. Zelluläre Therapien mit genetisch manipulierten oder natürlich vorkommenden Immunzellen werden das in Zukunft ändern. Das treibt mich an.»

Prof. Heinz Läubli

«Es ist sehr motivierend, neue Therapien für viele verschiedene Indikationen zu entwickeln, die sich die vielfältigen Fähigkeiten des Immunsystems zunutze machen. Die Herausforderung liegt dabei in den komplexen Infrastrukturen, die dafür erforderlich sind. Daher ist ein kollaboratives, vor allem interdisziplinäres Team der richtige Weg.»

Prof. Nina Khanna



Eine weitere Herausforderung stellt die Tatsache dar, dass die Entwicklung therapeutischer Strategien für hämatologische, onkologische, Infektions- oder Autoimmunerkrankungen sowie für Transplantationspatientinnen und -patienten in einem wettbewerbsorientierten Umfeld stattfindet. Das Zelltherapie-Managementteam berichtet, dass in Europa die Translationale Forschung in diesem Bereich zwar noch wenig im Fokus stehe. Für den Erfolg des Innovations-Focus Zelltherapien gelte es jedoch, die gemeinsame Strategie und Vision aufrechtzuerhalten: «Das Engagement aller Beteiligten muss gesichert sein. Dazu gehört, dass die verschiedenen Partner verstehen müssen, dass sie sich für ein hoch komplexes und langwieriges Projekt verpflichten.» Deshalb müssten die Bedingungen für ein mittel- und langfristiges Engagement im Auge behalten werden, insbesondere die finanzielle

Unterstützung durch das USB und die Universität Basel für das Personal, einschliesslich der Schaffung von Lehrstühlen. Massgebend für das Bestehen und den Erfolg des Innovations-Focus ist zudem der Aufbau eines Netzwerkes von Life-Science-Partnern nicht nur aus Basel, sondern aus der ganzen Schweiz. Aus diesem Grund steht das Zelltherapie-Team mit verschiedenen Unternehmen in Kontakt, um die Möglichkeiten einzelner Partnerschaften zu eruieren. Diese Interaktionen seien entscheidend für die Entwicklung neuer Formen der Zelltherapie und deren Translation in klinische Studien, bringt das Managementteam vor. Denn für sie ist es von zentraler Bedeutung, dass in der Schweiz und überall auf der Welt das Spektrum der mit dieser Technologie behandelbaren Krankheiten erweitert wird – damit immer mehr Patientinnen und Patienten davon profitieren können.

«Innovations-Focus USB»

Das Universitätsspital Basel hat sieben interdisziplinäre Schwerpunkte in Klinik, Forschung und Entwicklung definiert:

Innovations-Focus Akutmedizin, Herz & Hirn

Verantwortlich: Christian Müller (Kardiologie)

DKF Scientific Services:

Data Management, Data Science, Statistik

Innovations-Focus Augenheilkunde

Verantwortlich: Hendrik Scholl, Christian Prünke (Augenklinik)

DKF Scientific Services:

Data Management, Regulatorik, Statistik

Innovations-Focus Geschlechtervarianz

Verantwortlich: David Garcia (Plastische, Rekonstruktive, Ästhetische u. Handchirurgie)

Innovations-Focus Krebserkrankungen der Frau

Verantwortlich: Viola Heinzelmann, Christian Kurzeder, Walter Weber (Brustzentrum)

DKF Scientific Services:

Beratung, Data Management, Data Science, On Site Management, Projektmanagement, Regulatorik, Statistik

Innovations-Focus Pädiatrische Neurochirurgie

Verantwortlich: Raphael Guzman (Neurochirurgie)

Innovations-Focus Regenerative Chirurgie

Verantwortlich: Ivan Martin (Tissue Engineering)

DKF Scientific Services:

Monitoring

Innovations-Focus Zelltherapien

Verantwortlich: Nina Khanna (Infektiologie & Spitalhygiene)

DKF Scientific Services:

Beratung, Monitoring, Regulatorik