

29. Kongress der  
Deutschen Gesellschaft  
für Radioonkologie

**RADIOONKOLOGIE**  
INNOVATIV. EFFIZIENT.  
MENSCHLICH.

22. bis 24. Juni 2023  
Kongress Palais Kassel

DEGR 

# Refresher Kurs: Immunogener Zelltod

Kirsten Lauber  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie  
LMU Klinikum München

29. Kongress der  
Deutschen Gesellschaft  
für Radioonkologie

**RADIOONKOLOGIE**  
INNOVATIV. EFFIZIENT.  
MENSCHLICH.

22. bis 24. Juni 2023  
Kongress Palais Kassel

DEGR 

**Berater- und Gutachtertätigkeiten**

Nein

**Honorare**

Merck KGaA

**Forschungsfinanzierung**

Nein

**Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)**

Nein

**Geschäftsanteile, Aktien, Fonds**

Nein

**Erklärung zu  
möglichen  
Interessenskonflikten**

# Immunogener Zelltod

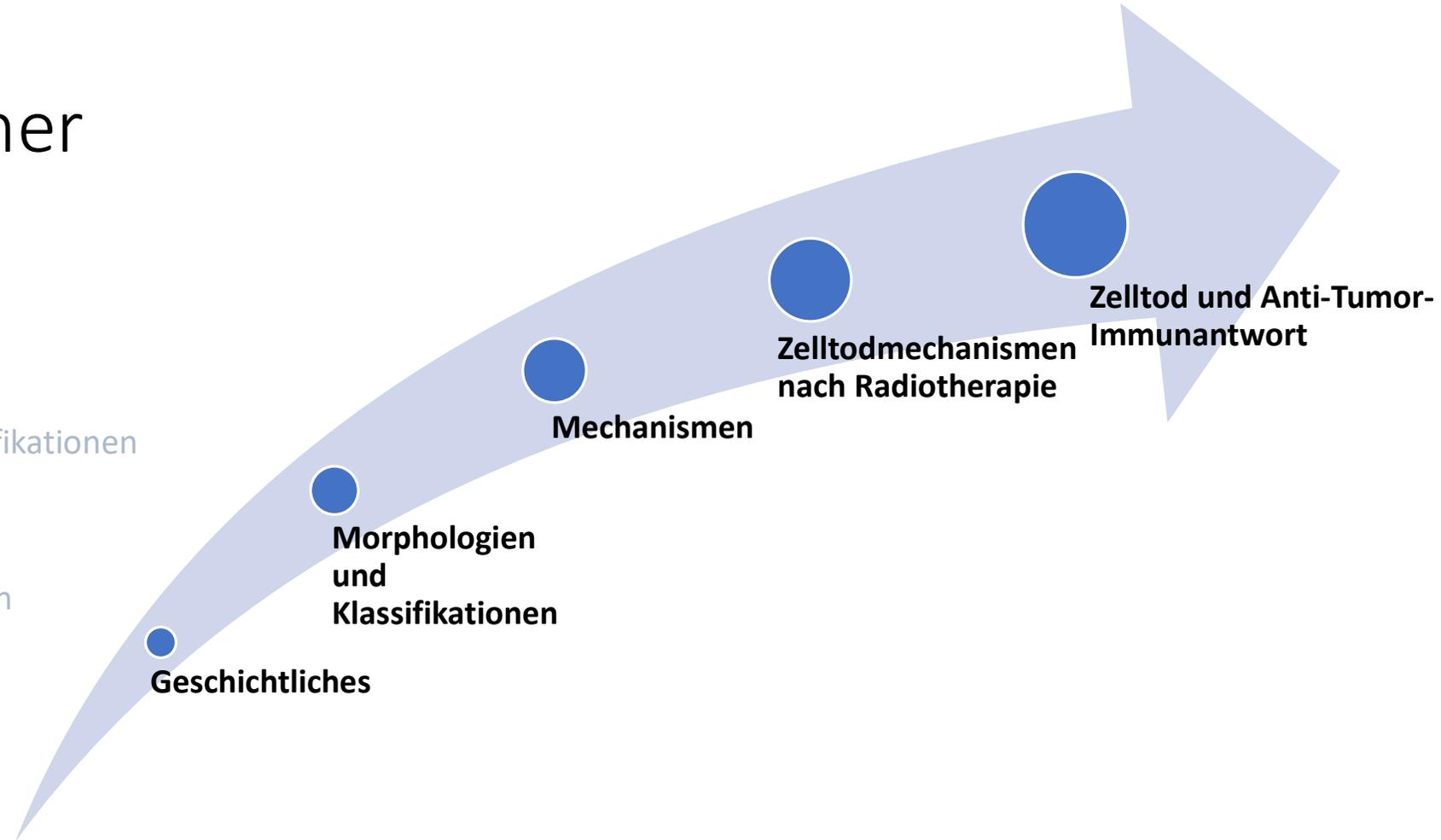
Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



[www.alchetron.com](http://www.alchetron.com)



[www.newsfounded.com](http://www.newsfounded.com)

## Definition

"In 2005, the concept of **Immunogenic cell death (ICD)** was introduced to differentiate cases of **Regulated cell death (RCD)** that drive **antigen-specific immune responses** culminating in immunological memory from

- (1) Generally **necrotic** RCD instances that only engage **innate immune mechanisms**
- (2) Generally **apoptotic** RCD cases that elicit **active immunosuppression**"

# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

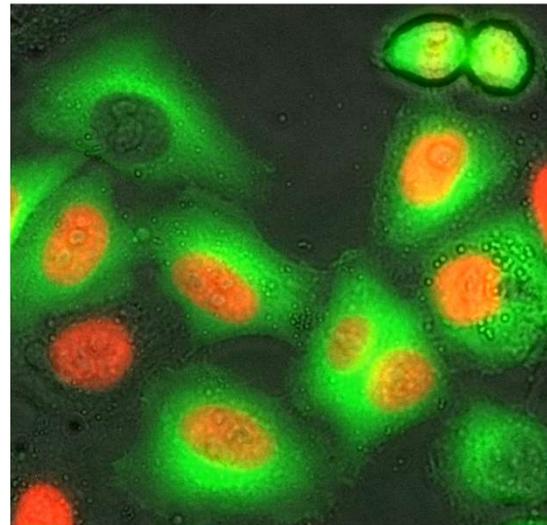
Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

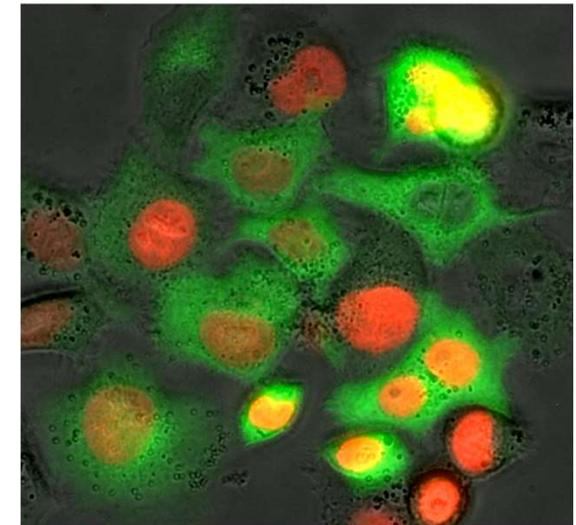
Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Zelltod-Phänotypen

Apoptotische Morphologie



Necrotische Morphologie



Histon H2B EGFP

# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

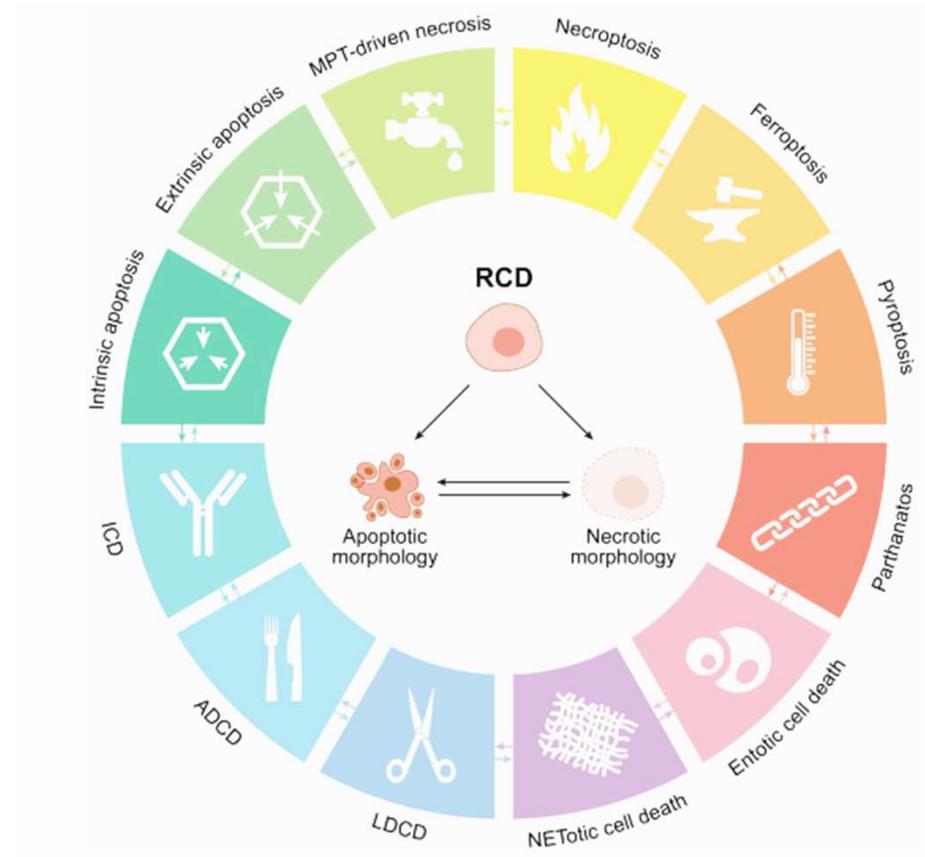
Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Zelltod-Klassifikation



# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

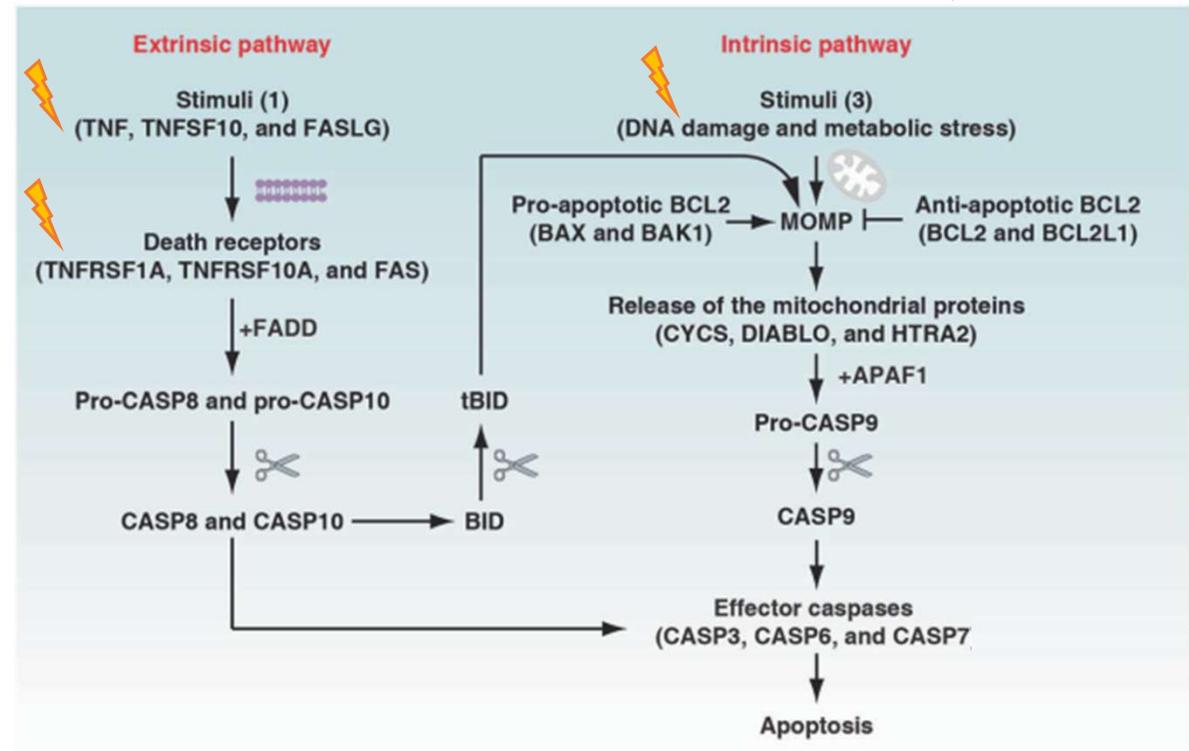
Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Zelltod-Mechanismen

### Apoptose

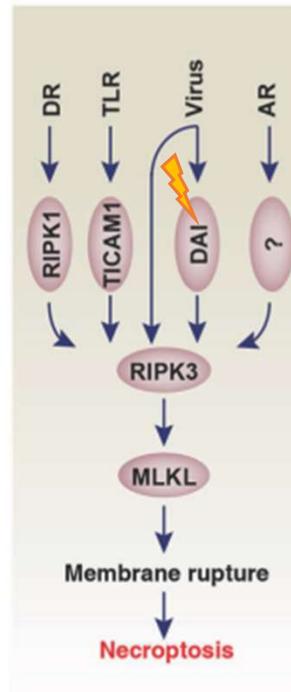
 Radiotherapie



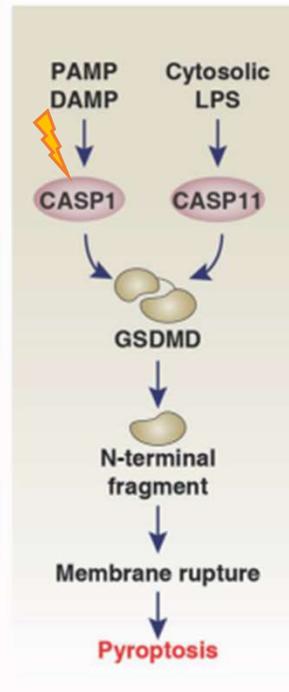


## Zelltod-Mechanismen

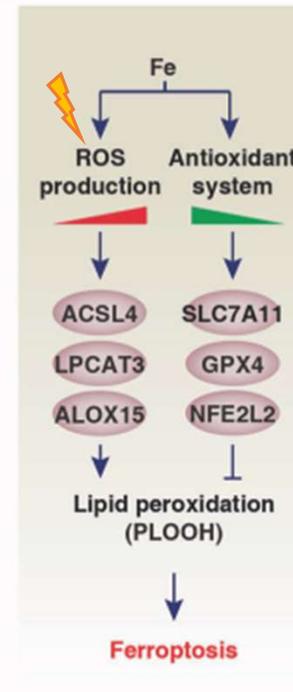
### Necroptose



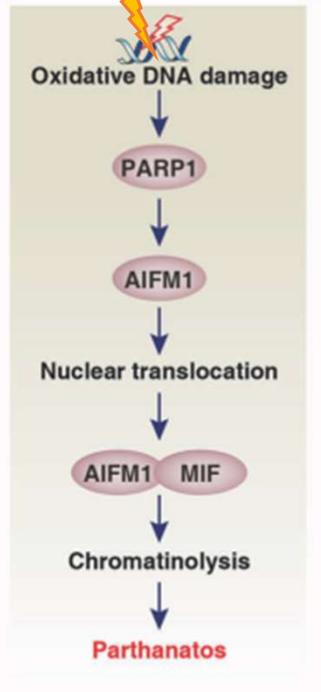
### Pyroptose



### Ferroptose



### Parthanatos



# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-Immunantwort

## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung:

# Immunogener Zelltod

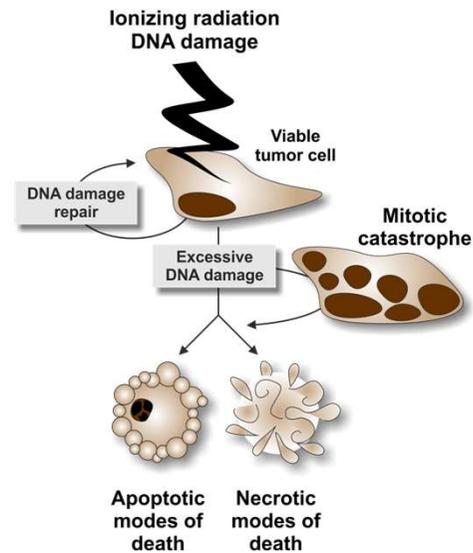
Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

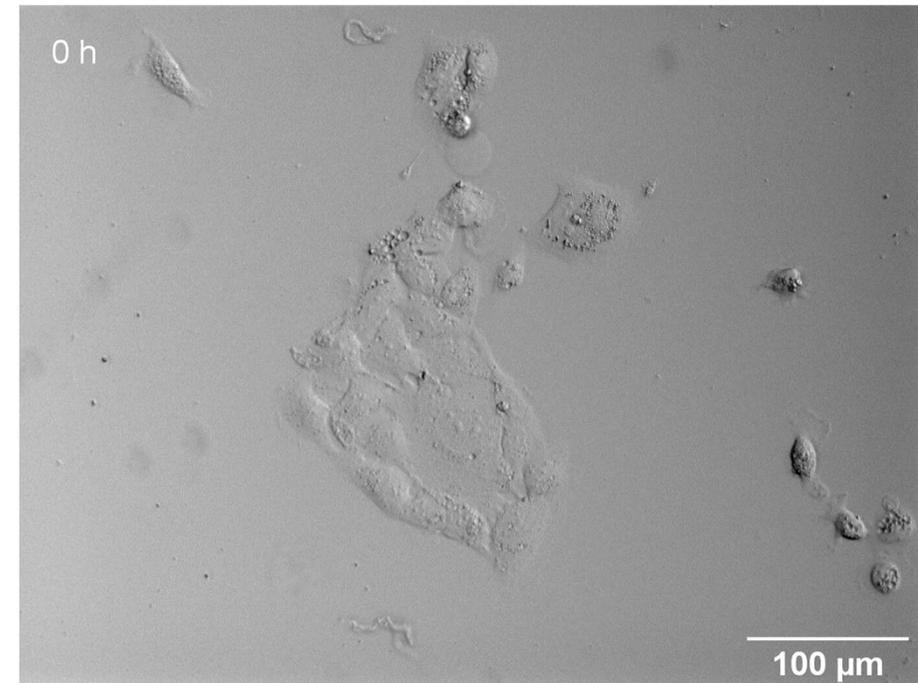
Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



HNSCC-Zelllinie nach 1x 4 Gy



# Immunogener Zelltod

## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Entscheidende Parameter

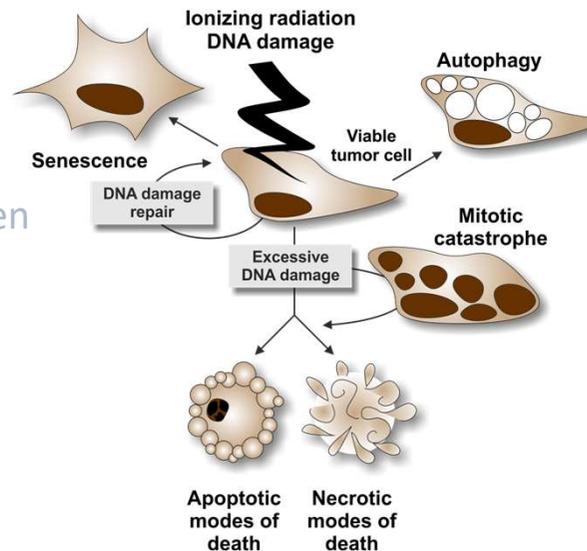
Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



### • Physikalisch

- Strahlungsqualität, LET
- Dosis, Fraktionierung, Dosisleistung
- ...



### • Zellbiologisch

- Ursprung der Zelle und genetisches Repertoire
- Funktionalität von Zellzyklus-Checkpoints & Zelltod-Regulatoren
- Zellzyklusphase und metabolischer Zustand
- ...



### • Mikro-Umgebung

- Sauerstoffversorgung
- Nährstoffversorgung und pH
- Nachbarzellen
- ...



### • Systemisch

- Allgemeinzustand, Alter und Geschlecht
- Tageszeit
- Zusätzliche Noxen
- ...

# Immunogener Zelltod

## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten

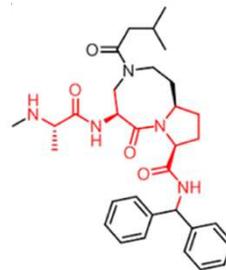
Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

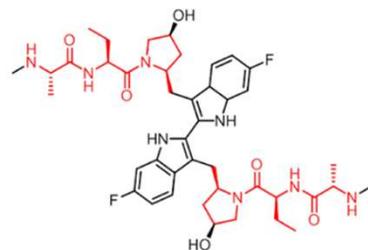
Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

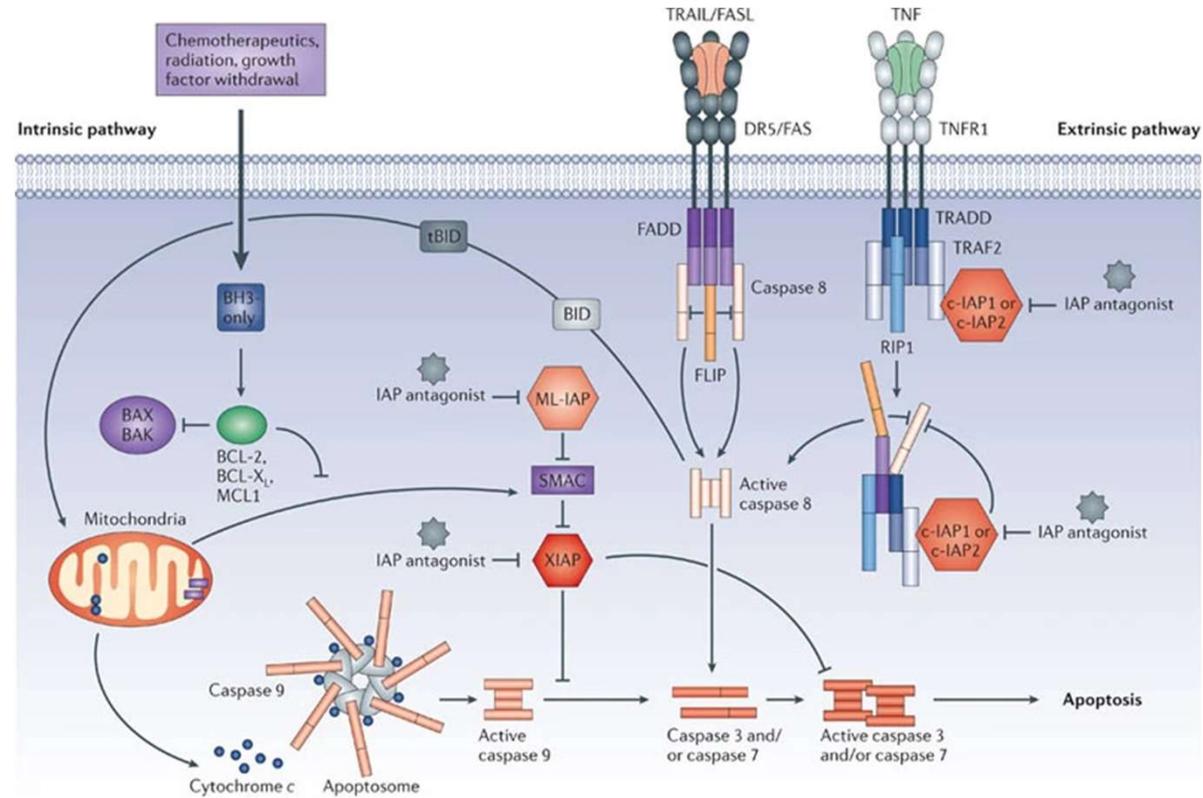
Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



Debio 1143  
Xevinapant



TL32711  
Birnapant



## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten

# Immunogener Zelltod

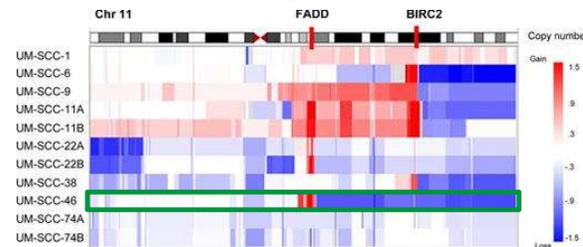
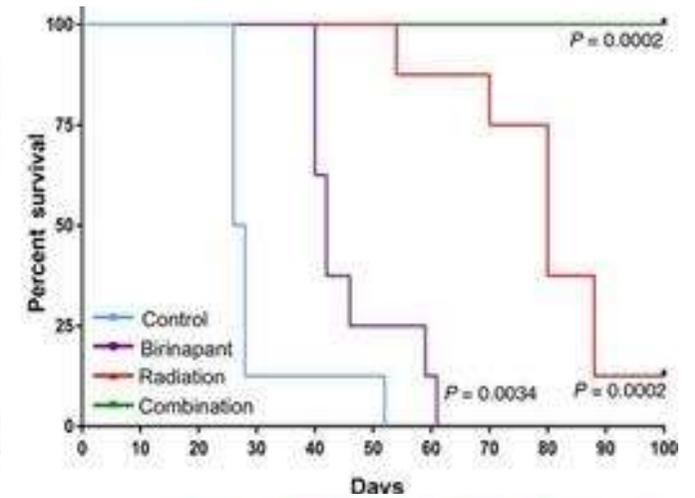
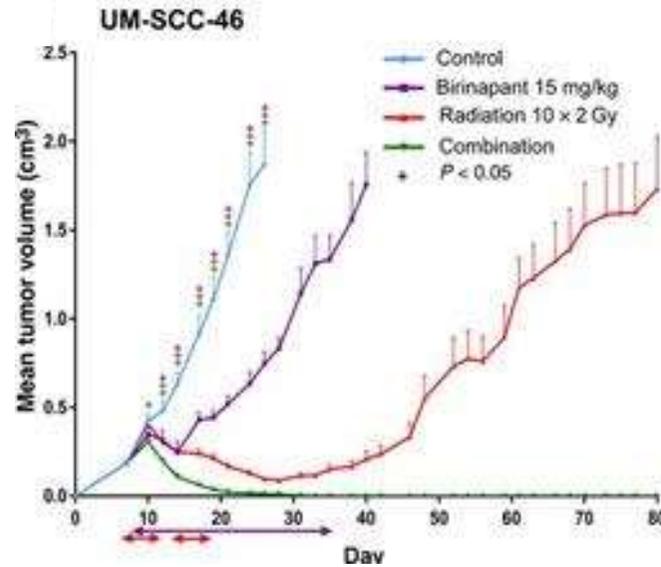
Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



Eytan et al. Cancer Research (2016) 76:5442

# Immunogener Zelltod

## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten



Jean Bourhis

PARIS 2022 **ESMO** congress

**5-year overall survival (OS)  
in patients (pts) with locally advanced  
squamous cell carcinoma of the head  
and neck (LA SCCHN) treated with  
xevinapant + chemoradiotherapy (CRT)  
vs placebo + CRT in a randomized,  
phase 2 study**

Jean Bourhis (CHUV, Lausanne, Switzerland),  
Christophe Le Tourneau, Benoit Calderon, Laurent Martin, Christian  
Sire, Yoann Pointreau, Jean-François Ramee, Alexandre Coutte,  
Pierre Boisselier, Marie-Christine Kaminsky, Jean-Pierre Delord,  
Florian Clatot, Xu-Shan Sun, Julie Villa, Nicolas Magne, Olgun Elicin,  
Lars Damstrup, Kathrin Gollmer, Philippa Crompton, Yungan Tao

On behalf of the GORTEC investigators

Presentation no #2522



Geschichtliches

Morphologien und Klassifikation

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

# Immunogener Zelltod

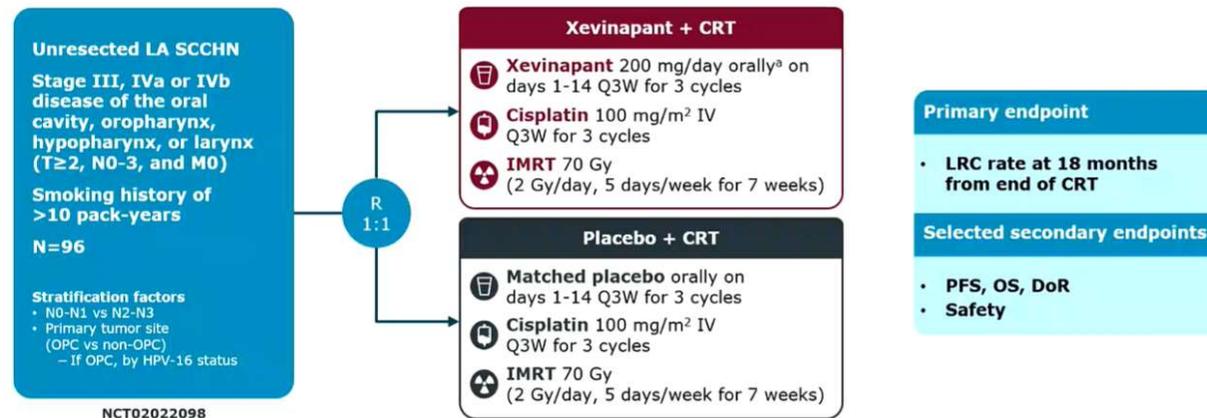
## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten



Jean Bourhis

### Randomized, double-blind, phase 2 study of xevinapant + CRT vs placebo + CRT in unresected LA SCCHN

- Xevinapant is a first-in-class, potent, oral, small-molecule IAP inhibitor that is thought to restore cancer cell sensitivity to apoptosis and thereby enhance the effects of chemotherapy and radiotherapy<sup>1</sup>



Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-Immunantwort

# Immunogener Zelltod

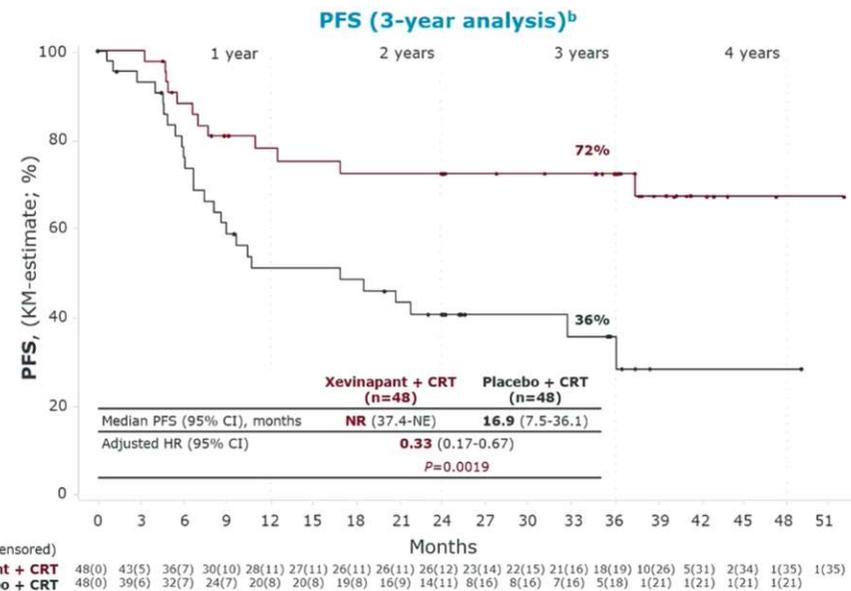
## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten



Jean Bourhis

### Previously reported efficacy results<sup>1,2</sup>

- **Primary endpoint was met:** LRC at 18 months after the end of CRT was significantly improved with **xevinapant** vs **placebo**: OR 2.74; 95% CI 1.15-6.53,  $P=0.0232$
- **Key secondary endpoint:** PFS (3-year analysis) was markedly improved with **xevinapant** vs **placebo**



<sup>a</sup>Analyzed 3 years after the last patient started treatment; not multiplicity-controlled (nominal p-value).  
CRT, chemoradiotherapy; HR, hazard ratio; LRC, locoregional control; NR, not reached; PFS, progression-free survival.  
1. Sun XS, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1173-1187; 2. Bourhis J, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:S1168 (abstract LBA 39; oral presentation).

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-Immunantwort

# Immunogener Zelltod

## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten



Jean Bourhis

**Addition of xevinapant to CRT nearly doubled 5-year OS\***

Geschichtliches

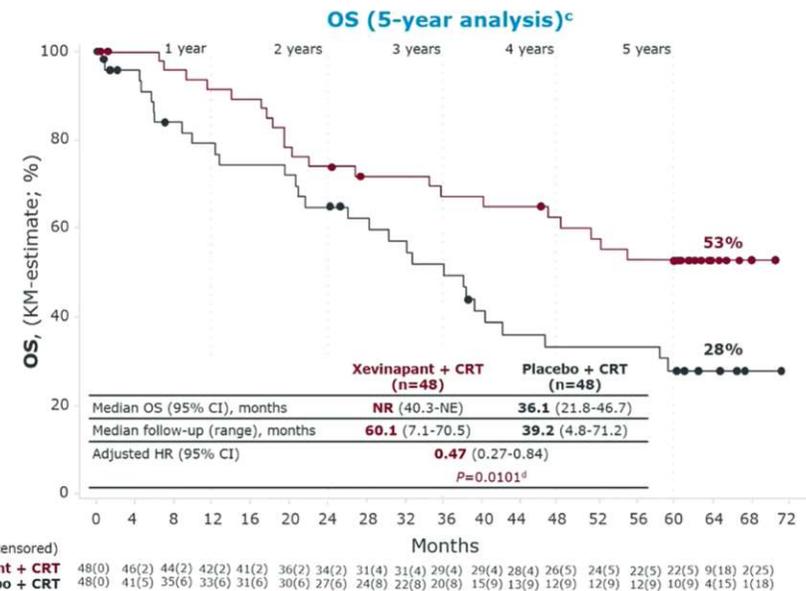
Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach Radiotherapie

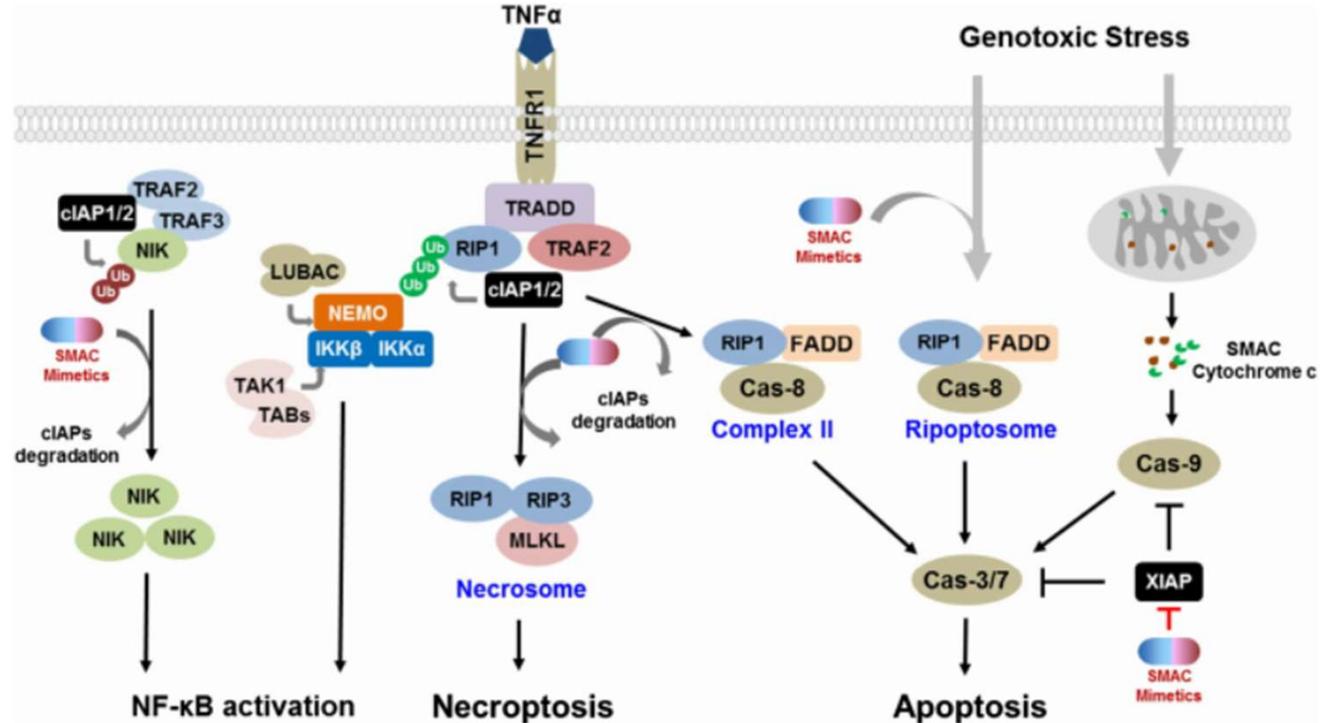
Zelltod und Anti-Tumor-Immunantwort

- The risk of death was more than halved with **xevinapant** vs placebo
- Median OS prolonged with **xevinapant** vs placebo



# Immunogener Zelltod

## Zelltod-Phänotypen nach Bestrahlung: Therapeutische Modulation durch IAP-Antagonisten



Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

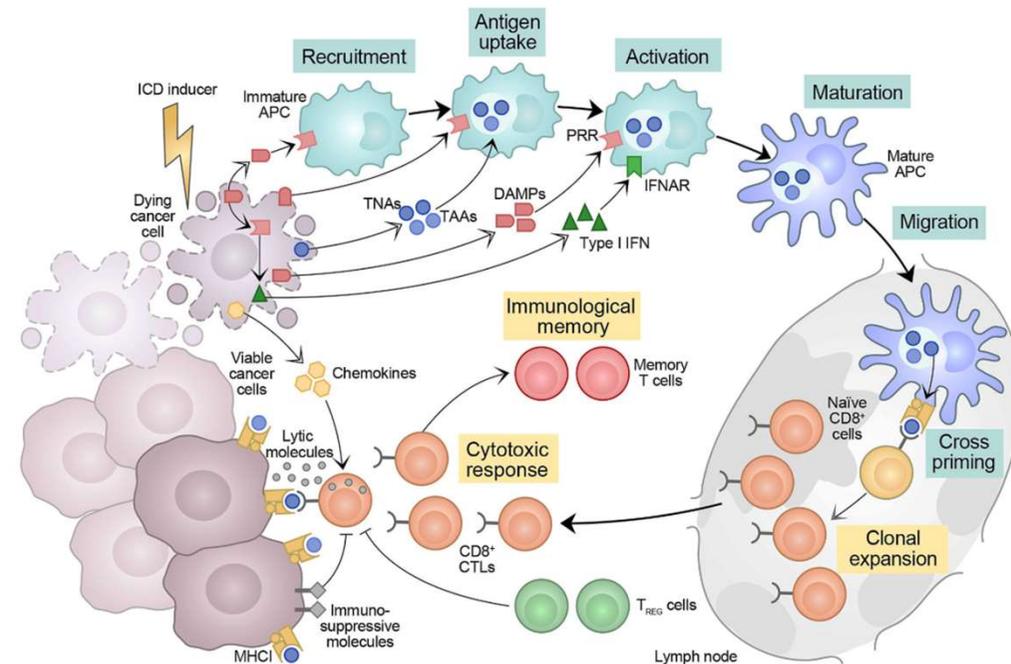
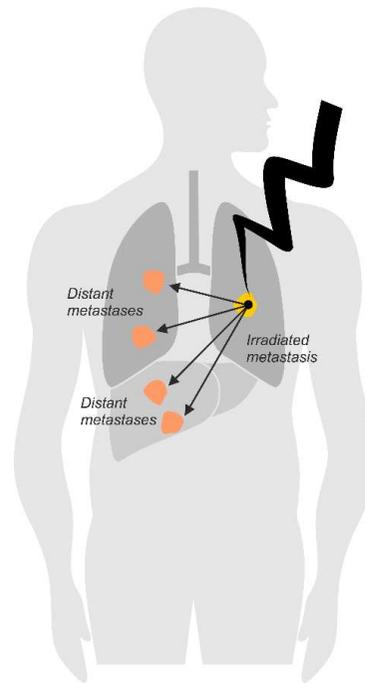
Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-Immunantwort

## Immunogener Zelltod und der Krebs-Immun-Zyklus: Produktive Antigen-spezifische, systemische Anti-Tumor- Immunmechanismen

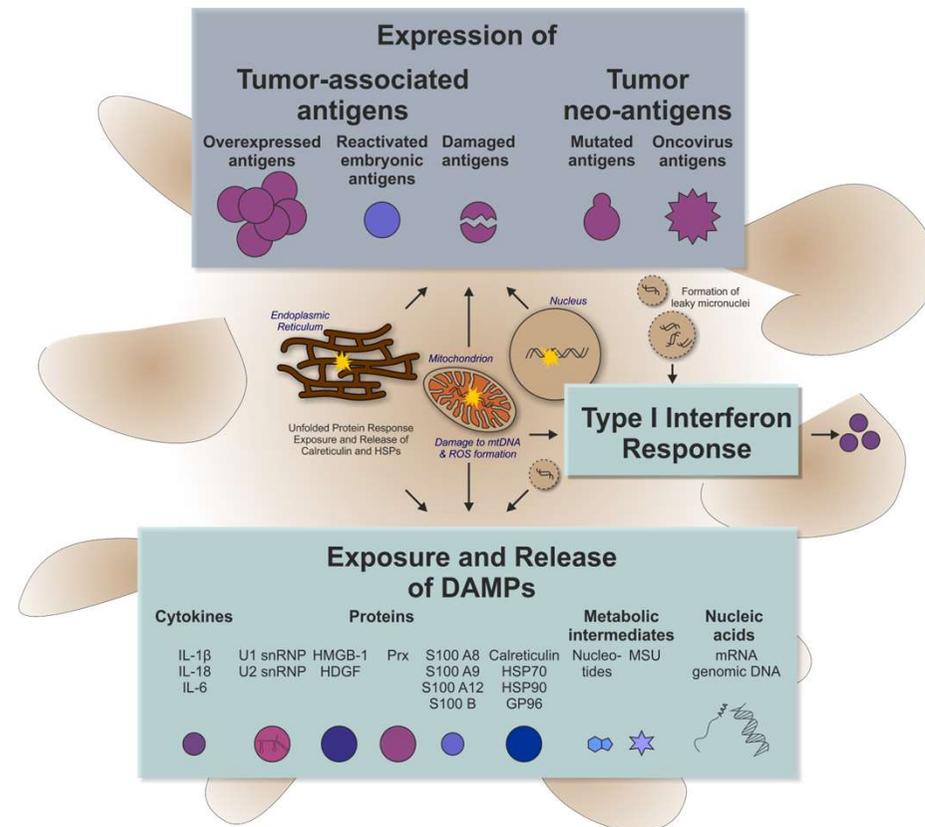


R. Mole Br J Radiol (1953) 26:234

L. Galluzzi et al. J Immunother Cancer (2020) 8: e000337

# Immunogener Zelltod

## Systemische Anti-Tumor-Immunität: Regulierter Zelltod, Antigenität und Adjuvantizität



Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

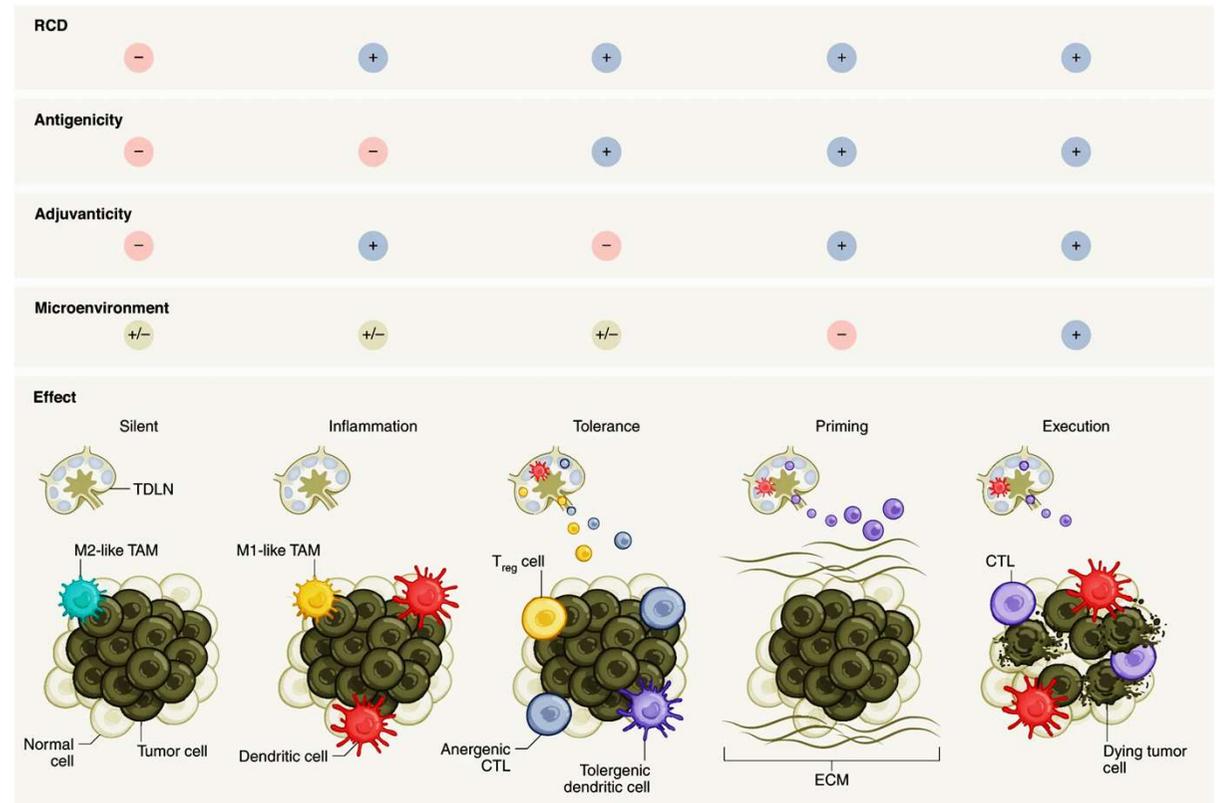
Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Regulierter Zelltod, Antigenität, Adjuvantizität und eine permissive Tumor-Mikroumgebung



# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

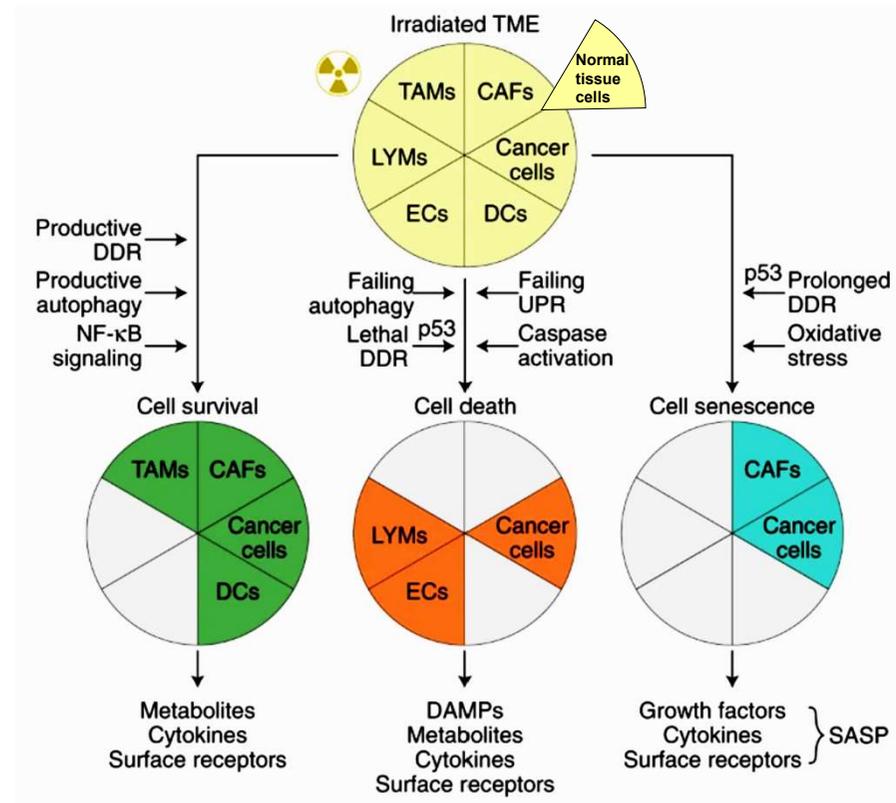
Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Radiotherapie: Einfluss auf die Tumor-Mikroumgebung



# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

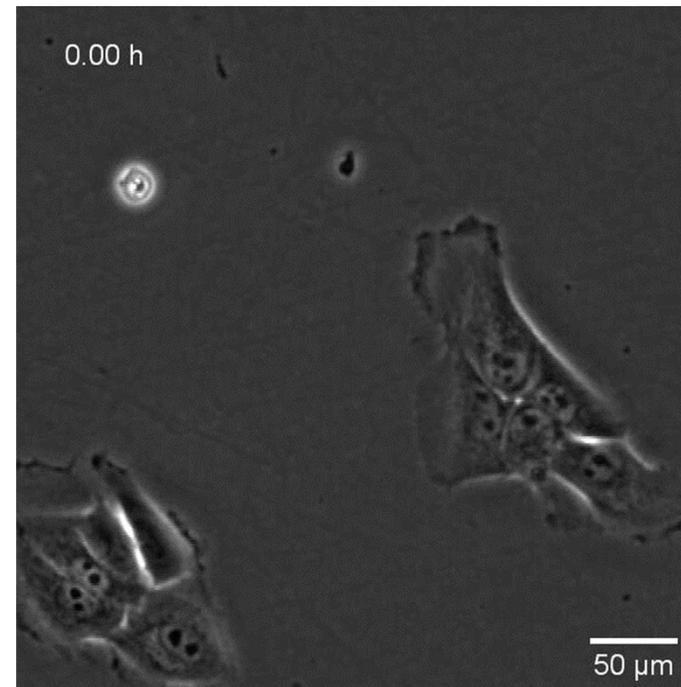
Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Radiotherapie:

Seneszenz in Tumor- und/oder Normalgewebszellen

Gesunde Brutsepithelzellen nach 1x 10 Gy



# Immunogener Zelltod

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort

## Radiotherapie: Seneszenz in Tumor- und/oder Normalgewebszellen

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

CANCER

### Radiotherapy orchestrates natural killer cell dependent antitumor immune responses through CXCL8

Thomas Walle<sup>1,2,3,4,5\*</sup>, Joscha A. Kraske<sup>1,6</sup>, Boyu Liao<sup>1,6</sup>, Bénédicte Lenoir<sup>7,8</sup>, Carmen Timke<sup>1,9</sup>,  
Emilia von Bohlen und Halbach<sup>2,3,7,8</sup>, Florian Tran<sup>10,11</sup>, Paul Griebel<sup>10</sup>, Dorothee Albrecht<sup>1</sup>,  
Azaz Ahmed<sup>2,7,8</sup>, Meggy Suarez-Carmona<sup>7,8</sup>, Alejandro Jiménez-Sánchez<sup>17</sup>, Tizian Beikert<sup>1,6</sup>,  
Alexandra Tietz-Dahlfuß<sup>1</sup>, Ayse Nur Menevse<sup>13</sup>, Gabriele Schmidt<sup>14</sup>, Manuela Brom<sup>14</sup>,  
Jens H. W. Pahl<sup>5</sup>, Wiebke Antonopoulos<sup>15</sup>, Matthias Miller<sup>5</sup>, Ramon Lopez Perez<sup>1,6</sup>,  
Felix Bestvater<sup>14</sup>, Nathalia A. Glese<sup>16</sup>, Philipp Beckhove<sup>13</sup>, Philip Rosenstiel<sup>10</sup>, Dirk Jäger<sup>2,3,4,7</sup>,  
Oliver Strobel<sup>16</sup>, Dana Pe'er<sup>12,17</sup>, Niels Halama<sup>2,3,4,8,18,19</sup>, Jürgen Debus<sup>6,20,21</sup>,  
Adelheid Cerwenka<sup>5</sup>, Peter E. Huber<sup>1,6,21\*</sup>



Cancer Cell

Article

### Inflammatory fibroblasts mediate resistance to neoadjuvant therapy in rectal cancer

Adele M. Nicolas<sup>1,2</sup>, Marina Pesic<sup>1,2</sup>, Esther Engel<sup>1,2,3</sup>, Paul K. Ziegler<sup>4</sup>, Markus Diefenhardt<sup>2,3,5</sup>, Kilian B. Kennel<sup>1,2</sup>,  
Florian Buettner<sup>2,6,7</sup>, Claire Conche<sup>1,2</sup>, Valentina Petrocelli<sup>1,2</sup>, Eiman Elwakeel<sup>8</sup>, Andreas Weigert<sup>2,8</sup>, Anna Zinoveva<sup>1,2</sup>,  
Maximilian Fleischmann<sup>2,3,5</sup>, Björn Häupl<sup>2,6,7</sup>, Cem Karakütük<sup>9</sup>, Hanibal Bohnenberger<sup>9</sup>, Mohammed H. Mosa<sup>1,2</sup>,  
Lars Kaderali<sup>10</sup>, Jochen Gaedcke<sup>11</sup>, Michael Ghadimi<sup>11</sup>, Franz Rödel<sup>2,3,5</sup>, Melek C. Arkan<sup>1,2,8</sup>, Thomas Oellerich<sup>2,6,7</sup>,  
Claus Rödel<sup>2,3,5,6</sup>, Emmanouil Fokas<sup>2,3,5,6</sup> and Florian R. Greten<sup>1,2,6,12\*</sup>

## Die Lücke zwischen Präklinik und Klinik

# Immunogener Zelltod



### Präklinische Modelle

- Genetik, Heterogenität
- Transplantation vs. autochthones Wachstum
- ...

Geschichtliches

Morphologien und Klassifikationen

Mechanismen

Zelltodmechanismen nach  
Radiotherapie

Zelltod und Anti-Tumor-  
Immunantwort



### Präklinische Radiotherapie

- Dosis, Fraktionierung
- Sequenz: Neoadjuvant vs. adjuvant
- Lymphknoten
- ...



### Präklinisches Trial-Design

- Endpunkte: Tumorwachstumsverzögerung vs. lokale Kontrolle vs. Gesamtüberleben
- Randomisierung
- Geschlechtsunterschiede
- ...

## Die Lücke zwischen Präklinik und Klinik

Immunogener  
Zelltod

Präklinische Modelle

Geschichtliches

Morphologien

Mechanismen

Zelltodmechani

Radiotherapie

Zelltod und Ant.

Immunantwort

**SYM 31: Interdisziplinäres Symposium mit  
der Strahlenbiologie:**

**Radioimmuntherapie - wo stehen wir,  
wohin geht es?**

**Samstag 09:15, Kollonadensaal West**

- Endpunkte: Tumorwachstumsverzögerung vs. lokale Kontrolle vs. Gesamtüberleben
- Randomisierung
- Geschlechtsunterschiede
- ...