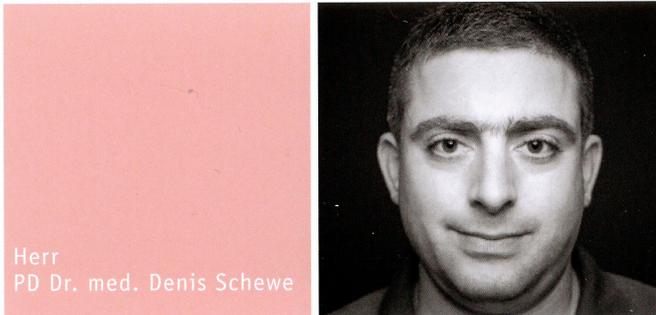


ANTIKÖRPERTHERAPIEN EFFEKTIVER MACHEN



Herr PD Dr. med. Denis Schewe vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein wurde am 29. Januar 2016 mit dem **ERNA-BRUNNER-Preis**, dem Forschungspreis der Stiftung des Fördervereins für krebskranke Kinder Tübingen, ausgezeichnet. Herr Dr. Schewe hat mit seiner damaligen Arbeit neue Ansätze für die Bekämpfung bisher therapieresistenter Leukämiezellen im Zentralen Nervensystem bei Kindern entwickelt. Derzeit forscht er daran, wie man die Wirksamkeit von Antikörpertherapien, besonders in der Kinderonkologie erhöhen kann. Wir hatten ihn gebeten, im FORUM über seine neuesten Forschungsergebnisse zu berichten.

Antikörpertherapien effektiver machen

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie und Stammzelltransplantation, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Die Tübinger Kinderklinik hat bei der Entwicklung neuer Antikörpertherapien gegen Leukämiezellen bei Kindern Pionierarbeit geleistet. Diese wegweisenden Erfolge konnten maßgeblich durch die große finanzielle Unterstützung der Stiftung des Fördervereins für krebskranke Kinder Tübingen erreicht werden. Antikörper sind zwischenzeitlich ein wichtiger Bestandteil der Therapie bei einigen Krebserkrankungen im Kindesalter geworden, insbesondere bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Die Entwicklungszeit von Antikörpertherapien vom Labor bis zum klinischen Einsatz benötigt jedoch viele Jahre. Es ist daher nötig, rechtzeitig neue Ansätze im Labor zu entwickeln und zu testen. Wir möchten hier einige Überlegungen zeigen, wie Antikörper modifiziert und kombiniert werden könnten, um möglicherweise in der Zukunft Leukämien noch besser bekämpfen zu können. Therapeutische Antikörper docken (binden) an Oberflächenantigene (Proteine auf der Zelloberfläche) von Tumorzellen an. Ein Beispiel hierfür ist das CD19 Antigen auf ALL Zellen.

Dadurch werden verschiedene Mechanismen ausgelöst:

- Überlebenssignale in der Tumorzelle werden gestört und es kommt zum Zelltod. Manche therapeutisch genutzte Antikörper sind an ein Zellgift oder eine radioaktive Substanz gekoppelt und führen, wenn sie in die Zelle eingeschleust werden, ebenfalls zum Zelltod.
- Bestimmte Teile des Immunsystems (Komplementfaktoren), die im menschlichen Serum vorkommen, werden durch die Antikörper gebunden und machen die Zellmembran dadurch „porös“, so dass die Zelle abstirbt.
- Verschiedene andere Immunzellen werden aktiviert, z. B. T-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten oder Makrophagen (Fresszellen), die dann die Tumorzelle eliminieren.

Man hat erkannt, dass Veränderungen der Eiweißstruktur eines Antikörpers (die aussieht wie ein dreidimensionaler Buchstabe „Y“) einen Einfluss auf dessen Effektivität haben können. So wurde beispielsweise bei dem derzeit in der Klinik eingesetzten CD19-Antikörper „Blinatumomab“ der sogenannte Fc-Teil (der „Stiel des Y“) weggelassen und die spezifisch bindenden „Arme des Y“ so verändert, dass T-Zellen als Teile der Immunabwehr besonders gut zur Leukämiezelle gelangen und sie zerstören können.

In unserem Labor in Kiel beschäftigen wir uns zusammen mit Kooperationspartnern mit verschiedenen weiteren Methoden, die Antikörper effektiver machen können und hoffentlich in der Zukunft auch an Patienten zum Einsatz kommen könnten:

„Fc-Engineering“

Unter „Fc-Engineering“ versteht man spezifische Veränderungen am Fc-Teil (dem „Stiel des Y“) des Antikörpers, beispielsweise den Austausch einzelner Eiweißbausteine oder das Anheften von Zuckerresten, wodurch dann Immunzellen besser aktiviert werden können (Abb. 1). Wir konnten zeigen, dass ein durch Austausch einzelner Eiweißbausteine veränderter CD19-Antikörper, ähnlich dem der Tübinger Kinderklinik, besonders gut die Fresszellen des Immunsystems aktivieren kann und im Mausmodell das Wachsen sehr aggressiver Säuglingsleukämiezellen verhindert, insbesondere wenn er mit konventioneller Chemotherapie kombiniert wird. Wir sind gerade dabei, weitere Antikörper am Fc-Teil zu verändern, da wir auch andere Oberflächenstrukturen auf Leukämiezellen mit diesem Prinzip erreichen wollen. Das ist wichtig, da manche Leukämiezellen unter einer Therapie mit Antikörpern ihre Oberfläche verändern, um

dem Angriff des Immunsystems zu entgehen. In dieser Situation werden dann therapeutische Alternativen benötigt. Eine weitere Möglichkeit des „Fc-Engineering“ besteht darin, durch das Anheften bestimmter Transportmoleküle den Antikörper auch in bisher nicht erreichbare Nischen des Körpers zu bringen, in denen sich Leukämiezellen verbergen können. Eine derartige Strategie könnte besonders dann relevant werden, wenn Leukämiepatienten eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (also der Hirnhäute, des Hirnwassers oder des Gehirns selbst) aufweisen. Herkömmliche Antikörper erreichen in der Regel diese Nische nicht, und die Leukämiezellen bleiben vor Therapien geschützt.

Isotyp-Varianten

Natürlich im Körper vorkommende Antikörper (Immunglobuline, Ig) gibt es in verschiedenen Varianten (IgG1-4, IgA1-2, IgM, IgD, IgE). Die meisten therapeutisch genutzten Antikörper sind „klassische“ IgG1-Moleküle. Prinzipiell sind aber auch andere Antikörpersubklassen für Immuntherapien geeignet. So konnte gezeigt werden, dass insbesondere Antikörper mit einer IgA2-Struktur Eigenschaften aufweisen, die für die Behandlung von Leukämien und Lymphomen besonders interessant sein können. Ein IgA2 Antikörper kann auch als einzelnes Molekül besonders gut Granulozyten und Makrophagen (Fresszellen) sowie deren Vorläufer, die Monozyten, aktivieren (Abb. 2). Neben IgA2 Varianten testen wir momentan im Labor auch Antikörper der IgG3 Subklasse, die einen verlängerten „Y-Stiel“ aufweisen.

Kombinationen

Neue Therapien in der Onkologie erreichen selten als Einzelsubstanzen ihre maximale Wirksamkeit. Das gilt unseres Erachtens auch für Therapien mit Antikörpern. Wir arbeiten derzeit im Labor an der Erprobung verschiedener Kombinationsstrategien für therapeutische Antikörper gegen Leukämien und Lymphome. Dazu gehört auf der einen Seite die Kombination eines Antikörpers mit der klassischen Chemotherapie. Diese reduziert nicht nur den Tumor oder die Leukämie, sondern greift zusammen mit dem Antikörper in immunologische Wirkmechanismen ein. Auf der anderen Seite erproben wir neue, spezifischere Substanzen (Abb. 3). Bestimmte Leukämien und Lymphome sind besonders abhängig von sogenannten antiapoptotischen Molekülen, also Molekülen, die den natürlichen Zelltod

stoppen und damit einer Tumorzelle Überlebensvorteile verschaffen. Die neuen Substanzen hemmen diese antiapoptotischen Moleküle. Eine besonders deutliche Steigerung der Überlebensraten Leukämie- oder Lymphomkranker Mäuse konnte festgestellt werden, wenn dabei ein Antikörper gegen CD19 oder CD20 kombiniert wurde. Andere Leukämien und Lymphome sind wiederum auf die Steuerung ihrer Zellteilung durch bestimmte Signalmoleküle (Transkriptionsfaktoren) besonders angewiesen. Eine Hemmung von Transkriptionsfaktoren in Kombination mit einer Antikörpertherapie kann im Labor besonders gute therapeutische Effekte erzielen.

Neue Zielstrukturen

Neben der Optimierung und Modifikation bereits existierender Antikörper bleibt die Suche nach dem optimalen „Andock“-Molekül (Zielstruktur) auf der Oberfläche einer Tumorzelle ein immerwährendes Ziel. Wahrscheinlich wird es den Antikörper niemals geben, der ausschließlich Tumorzellen und keine gesunden Zellen zum Andocken erkennt. Trotzdem werden immer wieder interessante Zielstrukturen entdeckt. Beispiele dafür sind das CD123 Antigen, das besonders häufig auf Leukämiezellen und auf Leukämie-Stammzellen der akuten myeloischen Leukämie (AML) auftritt. Ein Beispiel für die ALL ist der Rezeptor für Interleukin-7 (IL7R). Hier ist es uns erst kürzlich gelungen durch eine spezifische Blockade dieses Rezeptors mit einem Antikörper die Entwicklung von Leukämien in Mausmodellen für die ALL extrem zu verzögern.

Wir hoffen, mit dieser Übersicht ein paar interessante Ideen für die Steigerung der Effizienz therapeutischer Antikörper, vor allem bei Leukämien und Lymphomen gezeigt zu haben. Natürlich sind diese Ansätze, selbst wenn sie im Labor und in Versuchstieren hervorragend funktionieren, in keinem Fall direkt auf Menschen übertragbar. Hier fehlt noch ein besseres Verständnis für wichtige molekulare Zusammenhänge. Trotzdem halten wir es für wichtig, Optionen mit hohem therapeutischem Potenzial schon früh zu erkennen, im Modell zu evaluieren und damit die Grundlage für eine erfolgreiche klinische Anwendung zu schaffen. Für solche Bestrebungen ist eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen den Behandlungsteams, den Forschenden und vor allem den Patientinnen und Patienten von größter Bedeutung.

PD Dr. med. Denis Martin Schewe (Text) Dr. rer. nat. Lennart Lenk (Grafiken)

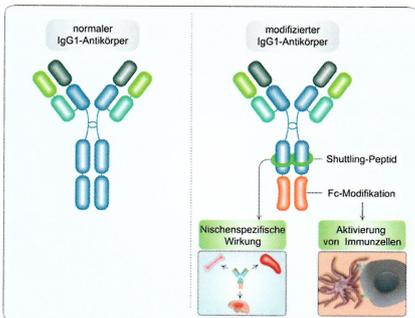


Abbildung 1: Modifikationen am Fc-Teil von Antikörpermolekülen

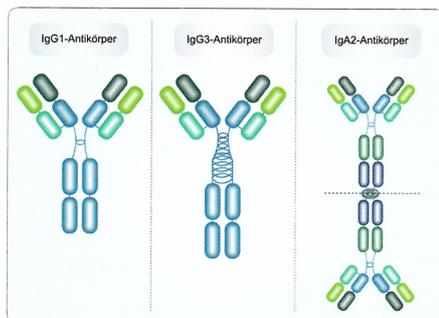


Abbildung 2: Isotyp-Varianten therapeutischer Antikörper, die in unserem Labor getestet werden.

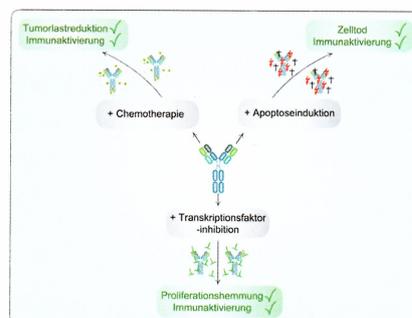


Abbildung 3: Therapeutische Antikörper können mit konventionellen und neuen Substanzen kombiniert werden um spezifische Effekte zu erzielen. Verschiedene Ansätze werden derzeit im Labor getestet.