

Neuer Antikörper birgt großes Potenzial zur Bekämpfung von Blutkrebs

Gemeinsame Pressemitteilung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein

Kieler Krebsforschende von CAU und UKSH testen einen bereits bei Autoimmunerkrankungen klinisch erprobten Antikörper für die Behandlung von Leukämie bei Kindern und können im Modell gute Wirksamkeit gegen Krebszellen belegen

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Diese Form des Blutkrebses, die ebenfalls bei Erwachsenen vorkommt, geht von bösartig entarteten Vorläuferzellen bestimmter weißer Blutkörperchen (B-Zell-Vorläufer- oder T-Zellen) aus, die sich unkontrolliert teilen. Dies führt meist schnell zu einer Verminderung der Knochenmarksfunktion und einer gestörten Blutbildung. Somit entsteht, je nach Ursprungszelle, eine B-Zell-Vorläufer ALL (BCP-ALL) oder eine T-Zell-ALL (T-ALL). Unbehandelt kann die ALL innerhalb kurzer Zeit zum Tod führen. Trotz der Schwere der Erkrankung haben Kinder heute in vielen Fällen gute Heilungs- und Überlebenschancen. Zur Behandlung stehen aktuell verschiedene, sehr wirksame Chemotherapien zur Verfügung. Wegen ihrer auch für gesunde Zellen toxischen Wirkung können diese allerdings schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Zudem kommt es bei etwa 15-20 Prozent der Betroffenen zu Rückfällen mit begrenzteren Behandlungsmöglichkeiten.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, suchen daher in Kooperation mit dem französischen Unternehmen OSE Immunotherapeutics und Forschenden anderer Standorte in Deutschland nach neuen Behandlungsstrategien, insbesondere verschiedenen Varianten der Immuntherapie zur Behandlung der ALL. In einer aktuellen Studie untersuchten sie den Antikörper Lusvertikimab, der gegen den Interleukin-7-Rezeptor gerichtet ist und bereits bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen zum klinischen Einsatz kommt. Dabei konnten sie zeigen, dass der Antikörper sehr effizient Leukämiezellen abtöten kann: Lusvertikimab zeigte eine hohe präklinische Wirksamkeit in nahezu allen getesteten Proben. Manchmal zeigte der Antikörper sogar eine komplette Beseitigung der Leukämie. Die Studienergebnisse veröffentlichte das Kieler Forschungsteam, das im Kiel Oncology Network (KON), der klinischen Forschungsgruppe CATCH-ALL und dem Universitären Cancer Center Schleswig-Holstein (UCCSH) organisiert ist, kürzlich gemeinsam mit internationalen Kolleginnen und Kollegen in der weltweit führenden Fachzeitschrift für Bluterkrankungen: Blood.

Bereits erprobter Antikörper vielversprechend auch bei ALL

Das Forschungsteam Translationale ALL-Forschung am ALL-BFM Referenz- und Studienzentrum am UKSH, Campus Kiel, sucht nach zusätzlichen immuntherapeutischen Behandlungsoptionen für Leukämie bei Kindern. Ein Teil der Forschung beschäftigt sich mit der Identifizierung von sogenannten Immuntherapiezielen, also bestimmten Proteinen auf Krebszellen, an die therapeutische Antikörper nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip andocken können, um diese entweder abzutöten oder krankhafte Signalwege zu unterbrechen. In der Forschung wird aktuell ein solches

bei der ALL neuartiges Ziel diskutiert: Der Interleukin-7-Rezeptor, ein Protein an der Zelloberfläche, das im gesunden Organismus an der Bildung der B- und T-Zellen beteiligt ist. „Wenn bestimmte Genmutationen oder Fehlregulationen vorliegen, können die vom IL-7-Rezeptor gesteuerten zellulären Signalwege jedoch auch an der Blutkrebsentstehung beteiligt sein und zur Vermehrung von Krebszellen und Unterdrückung des programmierten Zelltodes beitragen“, erklärt Dr. Lennart Lenk, Co-Leiter der Arbeitsgruppe Translationale ALL-Forschung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I der CAU und des UKSH.

Insbesondere ein Teilbereich des IL-7-Rezeptors, die sogenannte α -Kette oder auch CD127 scheint dabei eine besonders vielversprechende Zielstruktur bei der ALL zu sein. Bei bis zu 85 Prozent der ALL-Betroffenen, so stellten die Forschenden fest, ist CD127 an der Zelloberfläche nachweisbar. Prinzipiell sei bereits gezeigt worden, dass diese Mechanismen mit Hilfe von künstlichen Antikörpern unterbrochen werden können, so die Forschenden. „Allerdings existiert bis heute noch keine klinisch verfügbare, auf IL-7R basierende Immuntherapie zur Behandlung der ALL“, so Lenk, der auch in der CATCH-ALL Forschungsgruppe aktiv ist. Voraussetzung dafür ist die erfolgreiche Entwicklung und Erprobung von Antikörpern, die sehr aufwändig ist und einige Jahre in Anspruch nimmt.

Die neue Kieler Studie beruht dagegen auf einem bereits existierenden Antikörper, der in seiner Entwicklung und klinischen Erprobung fortgeschritten ist, aber ursprünglich für einen anderen Zweck entwickelt wurde. „Der IL-7R Antikörper Lusvertikimab wurde entwickelt, um krankhafte Aktivitäten von B- und T-Zellen bei Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Colitis ulcerosa und Sjögren-Syndrom zu unterdrücken. Trotz der völlig unterschiedlichen Krankheitsbilder, ist bei den Autoimmunerkrankungen und bei der ALL der IL-7-Rezeptor wichtig. „Durch diese Koinzidenz können wir den großen Vorteil nutzen, dass uns ein fertiger, bereits auf seine Verträglichkeit für den Menschen untersuchter Antikörper zur Verfügung steht, was uns einige Jahre an Entwicklungszeit spart“, so Professor Denis Schewe, Initiator der Studie in Kiel und neuer Leiter der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum Dresden.

Modellversuche bestätigen effiziente Bekämpfung von Krebszellen

Um die Wirkung von Lusvertikimab bei der ALL zu überprüfen, haben die Forschenden Blutkrebszellen von Kindern und Erwachsenen mit Leukämien in sogenannten Patient-derived xenograft (PDX)-Modellen, die als Patienten-„Avatare“ dienen können, getestet. „Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass wenn nur wenige ALL-Zellen im Blut vorhanden sind, eine sehr gute Bekämpfung durch den Antikörper möglich ist und sogar eine Auslöschung der Leukämiezellen erreicht werden kann“, sagt Schewe, Mit-Initiator der CATCH-ALL Forschungsgruppe. Diese Ergebnisse sind besonders für die T-ALL vielversprechend, für die es bisher kaum immuntherapeutische Ansätze gibt.

In einem zweiten Schritt überprüfte das Forschungsteam, wie sich die Situation bei fortgeschrittenen Erkrankungen im PDX-Modell darstellt. In diesem Stadium hat es der Antikörper viel schwerer, seine Wirkung zu entfalten. „Auch bei fortgeschrittener Leukämie konnten wir aber in 95% der Fälle immer noch eine deutliche Reduktion der Leukämiezellen beobachten“, betont Schewe.

Zusätzlich konnte das Forschungsteam in Laborversuchen bestimmen, wie der Antikörper wirkt. „Wir konnten belegen, dass Lusvertikimab durch Blockade des IL7-Rezeptors zum Absterben der Krebszellen führen kann. Zusätzlich konnten wir einen zweiten Mechanismus beobachten, der im Heranführen von „Fresszellen“ wie Makrophagen an die Tumorzellen besteht. Diese vernichten die Krebszellen umso effizienter, je mehr CD127 an der Zelloberfläche vorhanden ist“, erklärt Lenk. Durch die kombinierten Effekte sprechen die Forschenden hier von einem dualen Wirkmechanismus. Bei Betroffenen mit einem hohen CD127-Spiegel, der einfach zu messen ist, könne man künftig

möglicherweise mit einer besonders guten Wirksamkeit von Lusvertikimab rechnen, so Lenk weiter.

Klinische Studien mit ALL-Patientinnen und Patienten als nächstes Ziel

In naher Zukunft plant das Kieler Forschungsteam, die neu gewonnen Erkenntnissen mit Partnerinstitutionen in die klinische Erprobung zu übertragen. Grundsätzlich gilt dabei immer die Einschränkung, dass die am Mausmodell erzielten Ergebnisse nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar sind. So müsse zum Beispiel zunächst überprüft werden, ob die Verträglichkeit und die nicht-toxischen Eigenschaften des Antikörpers auch bei ALL-Betroffenen bestätigt werden können, so die Forschenden.

„Insgesamt sehen wir in den neuen Forschungsergebnissen einen vielversprechenden Ansatz, um künftig verbesserte Behandlungsoptionen für die ALL entwickeln zu können, die besonders bei Rückfällen relevant sind. Mit dem neuen immuntherapeutischen Ansatz hoffen wir, in Zukunft Ergänzungen und eventuell auch Alternativen zum bisherigen Repertoire an Chemotherapeutika anbieten zu können, um auch besonders gefährdete Erkrankte schonender und effektiver behandeln zu können“, blickt Professor Martin Schrappe, Direktor an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I der CAU und UKSH und ebenfalls CATCH-ALL-Mitglied, voraus.

Originalarbeit:

Lennart Lenk, Irène Baccelli, Anna Laqua, Julia Heymann, Claas Reimer, Anna Dietterle, Dorothee Winterberg, Caroline Mary, Frédérique Corallo, Julien Taurelle, Emma Narbeburu, Stéphanie Neyton, Mylène Déramé, Sabrina Pengam, Fotini Vogiatzi, Beat Bornhauser, Jean-Pierre Bourquin, Simon Raffel, Vladyslava Dovhan, Thomas Schüler, Gabriele Escherich, Monique L. den Boer, Judith M. Boer, Wiebke Weßels, Matthias Peipp, Julia Alten, Željko Antić, Anke K. Bergmann, Martin Schrappe, Gunnar Cario, Monika Brüggemann, Nicolas Poirier and Denis M. Schewe (2024): The IL-7R antagonist Lusvertikimab reduces leukemic burden in xenograft-ALL via antibody-dependent cellular phagocytosis. Blood

First published: 22. March 2024 [DOI: 10.1182/blood.2023021088](https://doi.org/10.1182/blood.2023021088)