

„Bispezifische Antikörper und CAR T cells“

Priv.-Doz. Dr. Niklas Zojer, 1. Med. Abt., Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Klinik Ottakring, Wien (ehem. Wilhelminenspital)

Bispezifische Antikörper (engl.: Bi-specific T-cell engagers, BiTE-Antikörper)

Die B-Zellen des menschlichen Körpers produzieren unzählige **Antikörper**, die körperfremde Strukturen erkennen, markieren und letztlich eliminieren. Monoklonale Antikörper (mit einer bestimmten Spezifität) werden in der Behandlung des multiplen Myeloms bereits erfolgreich eingesetzt. So erkennt z.B. **Daratumumab** die Struktur CD38 an der Oberfläche von Myelomzellen.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, wie die neu zugelassene Substanz **Belantamab-Mafodotin** (Blenrep®) beeinhalten eine Weiterentwicklung: Dem Antikörper (im Falle von Blenrep®: gegen das B-Zell-Reifungsantigen, BCMA) wurde ein Zellgift angehängt, das die Myelomzelle direkt zerstört, ohne nach Möglichkeit andere Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen.

Bispezifische Antikörper zeichnen sich dadurch aus, dass sie zwei verschiedene Strukturen (Antigene) erkennen und binden: Einerseits ein typisches Oberflächenmolekül auf Myelomzellen (meist: BCMA) und parallel dazu das Molekül CD3, eine typische Struktur wichtiger Abwehrzellen (T-Zellen). Auf diese Weise bauen bispezifische Antikörper eine „Brücke“ zwischen Myelomzellen und T-Zellen, die dazu führt, dass die T-Zellen die Myelomzellen besser erkennen und zerstören können.

Eigenschaften & Wirkung bispezifischer Antikörper

- Sie erreichen hohe Ansprechraten (60-75%) auch bei stark vorbehandelten Patienten
- Wiederholte Gabe (z.B. wöchentlich bzw. alle 2 Wochen sc. oder iv.)
- Noch unklar: Wie lange hält der Erfolg an? (noch zu kurze Nachbeobachtungszeit)
- Nebenwirkungen: CRS (Cytokine release syndrome, s.u.), ICANS (neurologische Nebenwirkungen), Blutbildnebenwirkungen

CAR-T Cell Therapie (engl.: Chimeric Antigen Receptor, CAR)

Die CAR-T Cell Therapie zielt darauf ab, die Myelomzellen in ihrem zellulären Umfeld zu erwischen. Dafür werden den Patienten mittels Apherese **T-Zellen** aus dem peripheren Blut entnommen und im Labor genetisch so modifiziert, dass sie eine wichtige Oberflächenstruktur des Tumors besser erkennen können (bei Myelomzellen: z.B. BCMA). Anschließend werden die Zellen im Labor klonal vermehrt. Nach 2-4 Wochen werden dem Patienten die lebenden, modifizierten (jetzt: CAR-) T-Zellen in einer einmaligen Infusion „zurückgegeben“. Durch den künstlichen Rezeptor an ihrer Oberfläche erkennen die CAR-T Zellen nun das charakteristische Antigen (z.B. BCMA) auf der Oberfläche der Myelomzellen und können diese attackieren.

Eigenschaften & Wirkung CAR-T Cells

- Sie erreichen hohe Ansprechraten (60-90%) auch bei stark vorbehandelten Patienten
- Durchschnittliche Dauer des Ansprechens: ca. 12 Monate (an Verbesserungen wird gearbeitet)
- Nebenwirkungen: CRS, ICANS, Blutbildveränderungen

Derzeit wird intensiv daran geforscht, wie die **Dauer des Ansprechens** verlängert werden könnte. Es ist noch nicht restlos geklärt, warum & wie lange die CAR-T Cells im Körper tatsächlich funktional aktiv bleiben. Eine frühere Verabreichung von CAR-T Cells im Krankheitsverlauf erscheint vielversprechend.

Was ist das Cytokine Release Syndrom (CRS)?

Als **CRS** bezeichnet man die explosionsartige Freisetzung bestimmter Botenstoffe, die nach Verabreichung durch die Aktivität der CAR-T Cells ausgelöst werden kann. Der Körper reagiert darauf u.a. mit Gefäßerweiterung und einer Art Schockzustand, die ein besonderes Management erfordern. Aus diesem Grund bleiben PatientInnen nach der CAR-T Cell-Infusion in stationärer Betreuung und werden engmaschig überwacht. Wirksame Medikamente zur Behandlung des CRS werden für alle CAR-T Cell Patienten vorsorglich bereit gehalten.

Wie geht es weiter? (ASH 2020)

- Viele Firmen entwickeln bispezifische Antikörper und CAR-T Cells für das Myelom
- Der erste Einsatz in Österreich wird 2021/2022 erwartet
- Studien zum früheren Einsatz von bispez. Antikörpern und von CAR-T Cells laufen
- Die CAR-T Cell Technologie wird kontinuierlich weiterentwickelt/verbessert
- Ein weiteres Ziel: Nebenwirkungen besser kontrollieren zu können (CRS)
- Erste Studien zu „off the shelf“ CAR-T Cells mit T-Zellen von gesunden Spendern laufen