

Neue Antikörper-Therapie bei Blutkrebs wird erprobt

Der Kampf gegen eine Akute Myeloische Leukämie ist lang. Auch nach zunächst erfolgreicher Chemotherapie lassen sich oft noch Krebszellen nachweisen, die zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung führen können. Mit einem neuen Antikörper aus Tübinger Forschung soll das verhindert werden.



Prof. Dr. Helmut Salih ist Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Internistische Onkologie. Seit 2014 ist er Professor für Translationale Immunologie im Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) am DKFZ Partnerstandort Tübingen.
© Tobias Schwerdt / DKTK

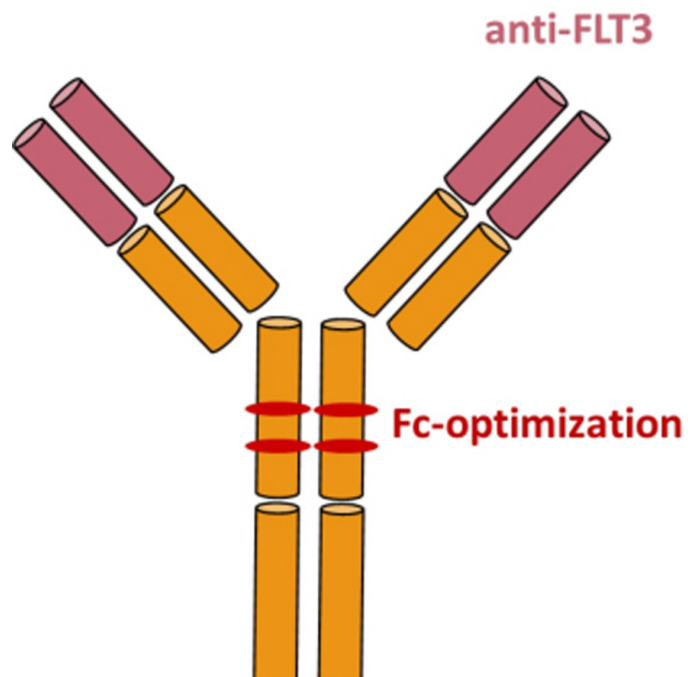
Im März 2017 starteten Tübinger Ärzte zusammen mit der SYNIMMUNE GmbH am Universitätsklinikum Tübingen eine klinische Phase-I-Studie, die das Potenzial hat, eine neue Ära in der Leukämie-Behandlung einzuläuten. In der Studie werden Sicherheit und Effektivität eines neuen Immuntherapeutikums an ausgewählten Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie, kurz AML, getestet. FLYSYN ist ein Antikörper, der an ein Protein namens FLT3 andockt, das auf der Oberfläche von Leukämiezellen vorhanden ist. Mit ihrer zellabgewandten Seite können die angedockten Antikörper dann Zellen des Immunsystems, insbesondere Natürliche Killer- (NK-)Zellen, stimulieren. Diese erkennen durch die Antikörper-Vermittlung die Krebszellen als Ziel und vernichten diese. Die Entwicklung dieses therapeutischen Ansatzes und die damit verbundene Wirkstoffentwicklung sind ein hart erkämpfter Forschungserfolg, der auf langjährigem beharrlichen Einsatz Tübinger Wissenschaftler beruht. Aber nicht nur das: Der Erfolg ist auch einer ungewöhnlichen Kooperation zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zu verdanken.

Prof. Dr. Helmut Salih von der Medizinischen Universitätsklinik II in Tübingen leitet die FLYSYN-Studie und war an der Entwicklung der Antikörpertherapie beteiligt. Er nennt die schwierige Ausgangslage: „Das Problem ist, dass es grundsätzlich kaum ein Zielantigen für Antikörper gibt, das nur auf bösartigen Zellen existiert. Bindet ein Antikörper auch an gesunde Zellen, kann das zu Nebenwirkungen führen. Diese gilt es durch Auswahl des ‚richtigen‘ Antigens zu minimieren. FLT3 ist für mich bei akuten Leukämien eines der besten Antigene, die es gibt, da es hoch auf den bösartigen Zellen exprimiert wird und nur in sehr geringem Maße auf gesunden Vorläuferzellen des Immunsystems und blutbildenden Vorläuferzellen. Im Reagenzglas und bei Patienten, die im Rahmen von Einzelheilversuchen behandelt wurden, haben wir bislang keinerlei Schädigung der blutbildenden Zellen durch den Antikörper beobachtet.“

Salih stellt zugleich auch klar, wem FLT3 zu verdanken ist: „Prof. Dr. Gundram Jung und Dr. Ludger Große-Hovest aus der Abteilung für Immunologie der Uni Tübingen haben hier Entscheidendes geleistet. Beide befassen sich seit vielen

Jahren mit der Entwicklung neuer Antikörper für den Kampf gegen Krebs – zusammen haben wir FLT3 als Antigen ausgewählt.“

Beispielhafte Kooperation zwischen Industrie und Akademia



FLYSYN ist ein Antikörper zur Behandlung von AML-Patienten mit minimaler Resterkrankung. Der Antikörper bindet hochspezifisch an sein Zielprotein FLT3 auf der Oberfläche von Leukämiezellen. Der Fc-Abschnitt von FLYSYN wurde so optimiert, dass er an Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) des Immunsystems bindet und diese dadurch stimuliert.
© SYNIMMUNE GmbH



Dr. Martin Steiner ist seit März 2016 CEO des Biotechnologie-Unternehmens SYNIMMUNE GmbH in Tübingen.
© SYNIMMUNE GmbH

Jung hat zusammen mit Große-Hovest (CSO der SYNIMMUNE GmbH) auch die Entwicklung von FLYSYN mit vorangetrieben – kräftig unterstützt durch Fördergelder des Bundes aus zwei erfolgreichen GO-Bio-Anträgen zwischen 2008 und 2015 – aus denen die SYNIMMUNE GmbH als Spin-off der Abteilung für Immunologie an der Universität Tübingen hervorgegangen ist. FLYSYN ist nun das führende Produkt des jungen Unternehmens, wie Dr. Martin Steiner, CEO der SYNIMMUNE GmbH, erklärt: „Die Entwicklung von FLYSYN stand in der zweiten GO-Bio-Phase im Vordergrund und hat einen Großteil des Fundings beansprucht. Wir haben damit unter anderem die Herstellung unter GMP-Bedingungen entwickelt.“ Das war durchaus etwas Besonderes, betont Salih: „Es war das erste Mal, dass in einem akademischen Setting ein therapeutischer Antikörper hergestellt wurde. Möglich war das, weil die Universität Tübingen ein eigenes GMP-Gebäude aufgebaut hatte.“ 2015 wurde in diesem GMP-Labor von SYNIMMUNE die erste Charge FLYSYN hergestellt, die zur Anwendung in der nun laufenden Studie freigegeben wurde.

Die Studie kommt für AML-Patienten infrage, die sich nach einer Standardbehandlung in hämatologischer Komplettremission befinden, wie Steiner sagt: „Die Patienten sind vom medizinischen Standpunkt her insofern gesund, als mikroskopisch keine Leukämiezellen mehr nachweisbar sind. In der Studie werden Patienten behandelt, bei denen noch genetische Marker für Leukämie-spezifische Mutationen detektiert werden. Diese haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, einen Rückfall der Erkrankung zu erleiden. Wir

verabreichen ihnen deshalb einige Wochen nach der Standardtherapie, wenn sich die Blutbildung erholt hat, unseren Antikörper FLYSYN, um die verbliebenen Leukämiezellen zu eliminieren.“ Mit dieser „Rezidiv-Strategie“ soll ein Wiederaufflammen der Leukämie verhindert werden.

Warum der neue Wirkstoff nicht bereits zur Erstbehandlung eingesetzt wird, erklärt Salih: „Immuntherapien wirken im Allgemeinen umso besser, je geringer die Tumorlast ist. Die NK-Zellen des Immunsystems werden durch FLYSYN zwar aktiviert, aber ihre Effizienz ist abhängig von der Anzahl bösartiger Zellen – je weniger, desto besser. Damit erscheint der Zustand nach einer Standard-Chemotherapie, wenn die Tumorlast reduziert ist und nur einige Tumorzellen übrigbleiben, als der richtige Zeitpunkt für den Einsatz des Antikörpers. Daneben gibt es noch einen klaren formaljuristischen Grund: Ganz neue Medikamente dürfen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden, bevor der Patient nicht die etablierte Standardtherapie erhalten hat.“

SYNIMMUNE weitet Antikörperentwicklung mit Plattformtechnologie aus



Zur Produktion des FLYSYN-Antikörpers wird speziell trainiertes GMP-Personal benötigt – hier sind zwei Mitarbeiter mit der sterilen Filtration beschäftigt.
© SYNIMMUNE GmbH

Für die Studie werden weiterhin geeignete Probanden gesucht. Unter anderem dürfen sie noch keine Stammzelltransplantation erhalten haben. Als multizentrische Studie läuft die Studie mittlerweile nicht nur in Tübingen, sondern auch in Heidelberg und Ulm. Zudem wird erwogen, weitere Studienzentren mit aufzunehmen, wie Steiner sagt. Aussagekräftige Zwischenergebnisse werden für die zweite Jahreshälfte 2018 erwartet. SYNIMMUNE wird den Antikörper in

Zukunft vermarkten, eventuell zusammen mit einem Vertriebspartner. Parallel zur Studie arbeitet das Unternehmen mit seinen klinischen Partnern an einer Ausweitung des Therapieprinzips. „Auch bei Akuter Lymphatischer Leukämie, ALL, exprimieren die bösartigen Zellen FLT3; ebenso ist bei Patienten mit MDS*, gewissermaßen einem ‚Prä-Leukämie stadium‘, auf malignen Zellen FLT3 zu finden. Wir wollen den Antikörper zukünftig auch bei diesen Krankheitsbildern einsetzen“, so Salih.

Insgesamt setzt SYNIMMUNE nicht nur auf FLYSYN. Steiner umreißt die langfristige Plattform-Strategie des Unternehmens: „Wir arbeiten auch an einer Plattform-Technologie für bispezifische Antikörper, bei denen die Antikörper strukturell so modifiziert sind, dass sie keine oder nur sehr wenige Aggregate bilden können. Aggregate können die Antigenerkennung behindern und Nebenwirkungen verursachen. Kann man sie ausschließen, sind möglicherweise größere Dosismengen möglich, was wiederum die Effizienz verbessern dürfte.“ Insgesamt ist es das erklärte Unternehmensziel, noch potentere, bessere Antikörper zu entwickeln, die zum Beispiel auch in Kombinationstherapien und bei anderen Krebserkrankungen eingesetzt werden können.

*MDS: myelodysplastisches Syndrom (Anm. d. Red.)

Rekrutierung - Infos zur Phase-I-Studie mit FLYSYN:

Die Rekrutierungsphase ist noch nicht abgeschlossen. Interessierte, geeignete AML-Patienten können noch in die Studie aufgenommen werden (Stand Oktober 2017). Neben Tübingen gibt es Studienzentren in Heidelberg und Ulm. Weitere Infos finden Sie unter:

<http://www.uniklinikum-tuebingen-studien.de/aml-studie>