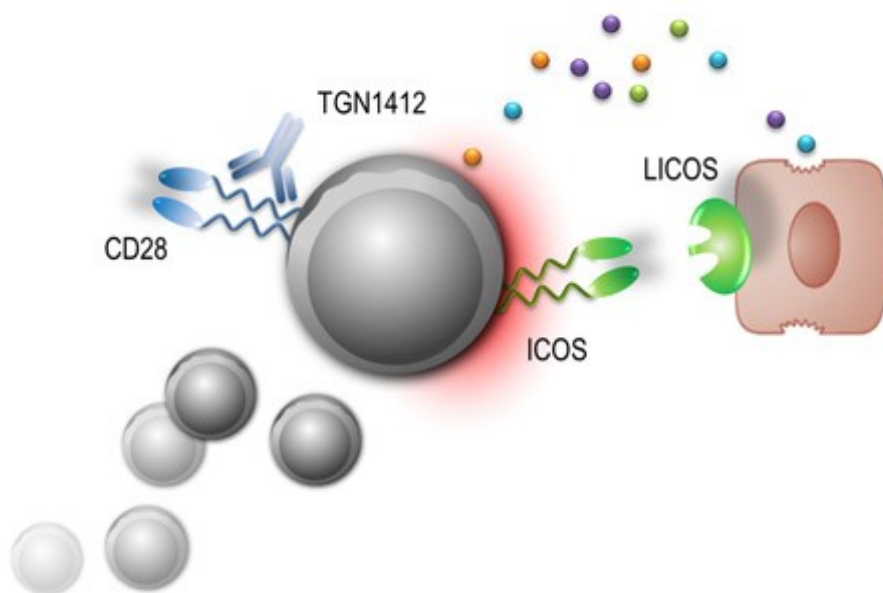


## Potenziale und Risiken superagonistischer Antikörper

**Vor sechs Jahren kam es bei einer klinischen Studie mit dem monoklonalen Antikörper TGN1412 bei den Studienteilnehmern zu einer Entgleisung des Immunsystems mit Multiorganversagen. Forscher des Paul-Ehrlich-Instituts haben jetzt die Interaktion des induzierbaren Kostimulators "ICOS" auf der T-Zelle mit seinem Liganden "LICOS" auf der Endothelzelle als wichtigen Auslöser der Immunreaktion durch TGN1412 identifiziert. Dass über zwei kostimulatorische Signale eine polyklonale T-Zell-Aktivierung induziert werden kann, zeigt zum einen die Möglichkeiten, zum anderen aber auch die Risiken solcher Antikörper. Über die Forschungsergebnisse berichtet Blood in seiner Online-Ausgabe vom 10.05.2012.**



Die Interaktion zwischen ICOS und LICOS ist an der TGN1412-vermittelten T-Zell-Aktivierung beteiligt.

© PEI

Im März 2006 sorgte eine klinische Prüfung im Vereinigten Königreich für große Aufregung: In einer "First-in-Man"-Studie erhielten sechs gesunde Probanden den humanisierten monoklonalen Antikörper TGN1412. Der CD28-Superagonist befand sich in der klinischen Entwicklung unter anderem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (s. Hintergrund). Bei allen Probanden kam es bereits kurz nach der Gabe von TGN1412 zu einer akuten massiven Freisetzung von immunologischen Botenstoffen (Zytokinsturm). Diese schwere lebensbedrohliche Entgleisung des Immunsystems machte eine intensivmedizinische Betreuung der Studienteilnehmer erforderlich und

führte zu Gesundheitsschäden.

Wissenschaftler weltweit beschäftigen sich mit den immunologischen Prozessen in Verbindung mit dem "Superagonisten" TGN1412. Anders als bei einer normalen Aktivierung der T-Zelle über die spezifische Antigenbindung an seinen Rezeptor plus weiterer Gefahrensignale (s. Hintergrund) erfolgt die Aktivierung der T-Zelle durch einen solchen Superagonisten unabhängig vom T-Zell-Rezeptor. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sich in vitro die periphere T-Zelle allein durch Zugabe von löslichem TGN1412 nicht aktivieren lässt. Es wurde seitdem postuliert, dass erst die Kreuzvernetzung beziehungsweise die Immobilisierung des monoklonalen Antikörpers über seinen konstanten Fc-Teil an den Fc-gamma-Rezeptor bestimmter Zellen die Aktivierung ermöglicht.

Die schnelle Immunreaktion der Studienteilnehmer nach TGN1412-Gabe ließ Immunologen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) um die Nachwuchsgruppenleiterin PD Dr. Zoe Waibler vermuten, dass entweder Blut- oder Endothelzellen an den beobachteten Effekten beteiligt sind. Mit ihnen kommt der Antikörper bei intravenöser Gabe zuerst in Kontakt. Die Forscher konzentrierten sich auf humane Nabelschnurendothelzellen (HUVEC, human umbilical vein endothelial cells), das am besten etablierte Modell für humane Endothelzellen. Sie konnten tatsächlich zeigen, dass sich periphere T-Zellen durch TGN1412 allein nicht stimulieren lassen, in Anwesenheit der Endothelzellen dagegen schon. Völlig überraschend war jedoch der Befund, dass die Fc-gamma-Rezeptoren entgegen den bisherigen Annahmen für die Wirksamkeit der Endothelzellen bei der TGN1412-vermittelten T-Zellaktivierung keine Rolle spielten.

Welcher Bestandteil der Endothelzellen war für den Effekt verantwortlich?

Die PEI-Forscher untersuchten eine ganze Reihe kostimulatorischer Moleküle und machten schließlich die Interaktion zwischen dem induzierbaren Kostimulator "ICOS" auf der T-Zelle des Immunsystems und seinem Liganden "LICOS" auf der Endothelzelle als Signal aus. Erst durch dieses zweite Signal kam es zur Aktivierung der T-Zelle. "Wir konnten zeigen, dass TGN1412 in Verbindung mit einem weiteren kostimulatorischen Signal eine antigenunabhängige T-Zell-Aktivierung herbeiführt", erläutert Waibler die Befunde, und ergänzt: "Dass die Fc:Fc-Rezeptor-Interaktion in diesem In-vitro-System keine Rolle spielt, war für alle völlig unerwartet."

Die antigenunabhängige Antwort bedeutet, dass – anders als bei der physiologischen Antwort – durch diesen Agonisten nicht ein T-Zell-Klon mit einem jeweils spezifischen T-Zell-Rezeptor aktiviert wird, sondern viele verschiedene. "Die Fähigkeit dieses Superagonisten, eine antigenunabhängige polyklonale T-Zell-Aktivierung herbeizuführen, zeigt das enorme therapeutische Potenzial, gleichzeitig aber auch die Risiken solcher immunaktivierenden Antikörper auf", betont Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts. "Befunde wie diese tragen zu einem besseren Verständnis der immunologischen Prozesse bei. Dieses ist notwendig, um noch besser als bisher im Vorfeld klinischer Prüfungen die immunologische Reaktion solcher Superagonisten abschätzen zu können."

## Hintergrund

Das Immunsystem schützt uns sowohl vor Krankheitserregern von außen als auch vor schadhaft gewordenen körpereigenen Zellen. Die sogenannten T-Lymphozyten oder auch kurz T-Zellen nehmen bei der spezifischen zellulären Abwehr des Körpers eine Schlüsselrolle ein. Damit nicht versehentlich gesunde Zellen des Körpers attackiert werden, sorgt ein mehrstufiges Signalsystem dafür, dass erst nach "Bestätigung" durch mindestens ein weiteres Gefahrensignal die Immunantwort ausgelöst wird. Das Erstsinal – so das Postulat der klassischen Immunologie – ist die "Präsentation" des Antigens, beispielsweise eines Eiweißbruchstücks eines Krankheitserregers, auf sogenannten antigenpräsentierenden Zellen und die Erkennung durch

den T-Zell-Rezeptor. Das prominenteste zweite "kostimulatorische" Signal ist die Bindung des CD28-Rezeptors auf der T-Zelle an CD80 oder CD86 auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zelle, vergleichbar einem zweiten Schlüssel-Schloss-System einer Tresortür. An dieser Stelle greift der monoklonale Antikörper TGN1412 an. Er bindet direkt an CD28 und aktiviert antigenunabhängig CD28-positive T-Zellen, das heißt T-Zellen, die diesen Kostimulator tragen.

Im Tierversuch hatte TGN1412 zu einer schnellen Aktivierung und Zunahme sogenannter immundämpfender regulatorischer T-Zellen geführt, die für die Ausgewogenheit des Immunsystems verantwortlich sind. Passend zu diesem Befund erwies sich TGN1412 bei Autoimmunerkrankungen im Tiermodell als wirksam und führte zu einer Zunahme antientzündlicher Zytokine. Umso unerwarteter war der lebensbedrohliche Zytokinsturm bei den Studienteilnehmern. Dies zeigt, dass das menschliche Immunsystem auf diesen superagonistischen CD28-Antikörper völlig anders reagiert als das Immunsystem von Ratten, Mäusen oder Affen, die im Vorfeld untersucht worden waren.

Mitarbeiter des PEI forschen nicht nur intensiv an den Mechanismen, die der TGN1412-bedingten T-Zell-Aktivierung zugrunde liegen, sondern sie gingen unmittelbar nach dem Vorfall auch der Frage nach, wie sich mit Hilfe regulatorischer Vorgaben eine solche Katastrophe verhindern lassen könnte und waren maßgeblich an der Formulierung einer neuen europäischen Guideline beteiligt (1).

---

## Pressemitteilung

16.05.2012

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut (11.05.2012)

---

## Weitere Informationen

Originalpublikation: Weißmüller S, Semmler LY, Kalinke U, Christians S, Müller-Berghaus J, Waibler Z (2012): ICOS-LICOS interaction is critically involved in TGN1412-mediated T cell activation.

Blood May ... [Epub ahead of print].

(1) Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products; Dokument Nr. CHMP/SWP/28367/07 (July 2007)

Paul-Ehrlich-Institut

Pressestelle

Dr. Susanne Stöcker, Dr. Corinna Volz-Zang, Brigitte Morgenroth

Paul-Ehrlich-Straße 51-59

63225 Langen

Tel.: 06103/ 77 1030

Fax: 06103/ 77 1262

E-Mail: [Presse\(at\)pei.de](mailto:Presse(at)pei.de)

► [Paul-Ehrlich-Institut PEI](#)