



FORSCHUNGSPROJEKT

„Neue T-Zelltherapie Technologie“

CLARA KARCHES

Internationales Doktorandenkolleg „i-Target“

LMU München, Oktober 2019

Neue T-Zelltherapie Technologie

Clara Karches hat im Rahmen des Internationalen Doktorandenkollegs „Immunotargeting of Cancer“ (i-Target) an der LMU in München promoviert. Ihre Forschungsarbeit am Klinikum der Universität München, in der Abteilung für Klinische Pharmakologie (Prof. Endres) beinhaltet die Weiterentwicklung von T-Zelltherapien zur Behandlung von Tumoren.

CAR-T-Zelltherapie

Bei der T-Zelltherapie werden den Patienten T-Zellen entnommen und im Labor so verändert, dass sie Tumorzellen aufzuspüren und eliminieren können. Bei der CAR-T-Zelltherapie produzieren die modifizierten T-Zellen sogenannte chimäre Antigenrezeptoren (CAR). Dieser synthetische Rezeptor hat zwei Haupteigenschaften: er bindet bestimmte Moleküle auf der Oberfläche der Tumorzellen, was die T-Zellen aktiviert und damit sind diese in der Lage die Tumorzellen zu zerstören. Zwei dieser T-Zelltherapien wurden in Europa bereits zur Behandlung von bestimmten Leukämien zugelassen.

Die Aktivierung des Immunsystems kann in einigen Fällen jedoch auch schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Eine der häufigsten ist eine Überreaktion des Immunsystems. Diese unerwünschten Wirkungen gilt es zu kontrollieren. Genau hier setzt die Strategie an, die von Prof. Kobold und seinem Team entwickelte wurde.

Doppelt-spezifische Antikörper zur Verbesserung der T-Zelltherapie

Mit Hilfe eines molekularen Schuttschalters soll die T-Zelltherapie sicherer und kontrollierbarer gemacht werden. Dazu werden die T-Zellen mit einem synthetischen Rezeptor ausgestattet der nicht gegen Tumorzellen direkt gerichtet ist. Die Erkennung der Tumorzellen wird über ein zusätzliches Molekül, den doppelt-spezifischen (bispezifischen) Antikörper vermittelt. Diese Antikörperart kann parallel an zwei verschiedene Antigene binden. Konkret erkennt der Antikörper ein Protein auf der Oberfläche der Tumorzellen und den synthetischen Rezeptor auf den T-Zellen. Eine Aktivierung der T-Zellen erfolgt nur über den bispezifischen Antikörper und in Gegenwart der Tumorzellen. Wird der Antikörper nicht verabreicht, bleibt die Aktivierung der T-Zellen aus. Auch ist die Verweildauer des Antikörpers im Organismus begrenzt bzw. kann durch bestimmte Wirkstoffe reguliert werden. Ziel der Technik ist, die Aktivierung der T-Zellen besser zu kontrollieren um damit schwere Nebenwirkungen zu vermeiden.

Um die Funktionalität der Technologie zu beweisen führte Frau Karches Experimente in verschiedenen Modellsystem durch. Die Ergebnisse zeigten, dass modifizierte T-Zellen, die über den bispezifischen Antikörper angesteuert werden, in der Lage sind Tumorzellen selektiv und kontrollierbar zu zerstören. Weiterhin konnte der Mechanismus beschrieben werden, über den die aktivierten T-Zellen die Lyse der Tumorzellen vermitteln.

Sicherlich bedarf es noch weitere Forschungsarbeit bevor diese Art der T-Zelltherapie direkt für den Patienten nutzbar wird, die Basis zur Translation in klinische Studien wurde aber mit dieser Arbeit gelegt.

Die hier beschriebenen Forschungsergebnisse wurden in im Fachjournal Clinical Cancer Research unter dem Titel „Bispecific antibodies enable synthetic agonistic receptor-transduced T cells for tumor immunotherapy“ von Clara Karches, Mohamed Reda Benmebarek et al. 2019 veröffentlicht.

Mehr zum Internationalen Doktorandenkolleg „i-Target“:

 www.elitenetzwerk.bayern.de

Mehr zur Publikation bei der Clinical Cancer Research:

 <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/19/5890.long>