

CD38-spezifische biparatopische Schwereketten-Antikörper optimieren die Komplement-vermittelte Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen

Antikörper haben die Therapie vieler Krebserkrankungen revolutioniert. Durch die Bindung an Zelloberflächenmoleküle markieren Antikörper die Tumorzellen für den Angriff des Immunsystems, z.B. über die Komplement-vermittelte Zytotoxizität (CDC). Beim CDC wird eine Protein-Kaskade ausgelöst, die zur Bildung einer Pore in der Zellmembran und dadurch zum Tod der Tumorzelle führt. Leider kommt es bei vielen Patienten, bei denen eine Antikörpertherapie zunächst gut verläuft, im Verlauf zu einem Rezidiv oder Therapieversagen.

Ziel unserer Arbeit war daher die Entwicklung CDC-optimierter Antikörper zur Therapie von hämatologischen Tumoren. Grundlage war die Hypothese, dass der CDC verstärkt wird, wenn gebundene Antikörper eine Kreuzvernetzung der Zielantigene auf der Tumorzelloberfläche herbeiführen. Für eine derartige Kreuzvernetzung sind entweder zwei unterschiedliche Antikörper oder biparatopische Antikörper notwendig, die an zwei unterschiedliche Stellen des Tumorantigens binden. Wir haben als Grundlage für einen solchen biparatopischer Antikörper spezielle, gut lösliche Antikörper-Bestandteile benutzt: Nanobodies stellen die bindende Domäne der natürlicherweise bei Lamas vorkommenden Schwereketten-Antikörper dar. Diese zeichnen sich durch ihre geringe Größe, gute Löslichkeit und einfache Kombinierbarkeit aus.

In der vorliegenden Arbeit haben wir biparatopische Schwereketten-Antikörper entwickelt, die an CD38 binden. CD38 ist ein Oberflächenprotein, das vom Multiplem Myelom und anderen hämatologischen Tumoren überexprimiert wird. Dies macht CD38 zu einem interessanten Angriffspunkt für die Immuntherapie. Im Rahmen unserer Arbeit haben wir Nanobodies entwickelt, die an drei verschiedenen Stellen auf CD38 binden. Jeweils zwei dieser Nanobodies wurden zu einem biparatopischen, humanisierten Schwereketten-Antikörper fusioniert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese biparatopischen Schwereketten-Antikörper einen wesentlich stärkeren CDC auslösen als einzelne Antikörper. Damit konnten wir erstmals zeigen, dass biparatopische Schwereketten-Antikörper eine CDC-optimierte Therapie ermöglichen und somit eine vielversprechende neue Möglichkeit der Krebstherapie darstellen.