

27. Mai 2003

Trifunktionelle Antikörper (Triomab®): Mögliche Einsatzgebiete in der Tumortherapie

Erste Anwendungen einer neuen Klasse von intakten bispezifischen Antikörpern in der Tumortherapie deuten auf einen neuen, innovativen Einsatz dieser Moleküle bei verschiedenen Krebserkrankungen hin. Diese trifunktionellen Antikörper (Triomab®) entfalten ihre cytolytische Aktivität gegen Tumorzellen nicht nur durch die Redirektion von T-Zellen an Tumorzellen, sondern auch durch eine simultane Bindung und Aktivierung von FcγRI- und FcγRIII-positiven akzessorischen Zellen. Dies führt durch das Zusammenspiel verschiedener Immunzelltypen zu einer sehr effektiven Tumorzellzerstörung, die keinerlei Präaktivierung oder Kostimulation der Effektorzellen voraussetzt. Das klinische Einsatzgebiet der Triomab®-Antikörper zeichnet sich zum momentanen Zeitpunkt bei Erkrankungsstadien ab, in denen Tumorzellen nach Operation des Primärtumors als minimal residuelle Mikrometastasen oder in späteren Stadien als Einzelzellen oder kleinere Tumorzellkonglomerate (z.B. maligner Aszites oder maligner Pleuraerguss) vorliegen.

Wirkprinzip von Triomab®-Antikörpern

Das Prinzip der Redirektion von Immunzellen an Tumorzellen über bispezifische Antikörper - Moleküle, die zwei differierende Antigenspezifitäten beinhalten - ist seit Mitte der achtziger Jahre bekannt (1). Bisher eingesetzte bispezifische Antikörper konnten jedoch nur eine Klasse von Immuneffektorzellen an die Tumorzellen dirigieren und aktivieren (2). Eine neue Klasse von trifunktionellen Antikörpern (Triomab®) verbessert nun das Wirkprinzip herkömmlicher bispezifischer Antikörper entscheidend.

Zusätzlich zur Bindung des tumorassoziierten Antigens auf der Tumorzell-Oberfläche und des CD3-Moleküls auf T-Zellen, dirigieren Triomab®-Antikörper FcγRI- und FcγRIII-positive akzessorische Zellen (z. B. Monozyten, NK-Zellen oder dendritische Zellen) an die Tumorzellen. Der daraus resultierende Tri-Zell-Komplex (Abb. 1) begünstigt Zell-Zell-Interaktionen und den Austausch kostimulatorischer Signale zwischen T-Zellen und akzessorischen Zellen (physiologische Aktivierung) und resultiert in einer sehr effizienten Zerstörung der Tumorzellen (3-5). 0

Bisher stehen zwei verschiedene Triomab®-Antikörper mit den Spezifitäten anti-EpCAM x anti-CD3 (removab) und anti-Her2/neu x anti-CD3 (rexomun) zur Verfügung (Abb. 2). Diese Antikörper können im Gegensatz zu herkömmlichen bispezifischen oder monoklonalen Antikörpern in deutlich geringeren Mengen (10-500 µg Dosen) eingesetzt werden.

Einsatz von Triomab®-Antikörpern gegen Tumorrestzellen

Die Schwierigkeiten der Behandlung maligner Erkrankungen liegen meist nicht in der operativen Entfernung des Primärtumors, sondern in den oft erst nach mehreren Jahren auftretenden Folgemetastasen. Trotz verbesserter Operationstechniken, neuer Chemotherapeutika und Bestrahlungsprotokollen, kommt es bei einem Großteil von Krebspatienten zu einem erneuten Ausbruch der Erkrankung, der durch im Körper verbliebene Tumorzellen ausgelöst wird. Diese Tumorzellen eignen sich besonders als Ziele für immuntherapeutische Behandlungsmethoden (6).

Triomab®-Antikörper könnten in der Lage sein, diese verbliebenen Tumorzellen aufzuspüren, spezifisch zu eliminieren und somit das rezidivfreie Intervall zu verlängern. Im Gegensatz zu konventionellen adjuvanten Behandlungsmethoden könnten auch „ruhende“ oder Chemotherapie-resistente Tumorzellen gezielt zerstört werden, gleichzeitig würden die Nebenwirkungen konventioneller Therapien umgangen werden. Erste Studien beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in der adjuvanten Situation haben bereits begonnen. 1

Tumorvakzinierung

Das Anwendungsgebiet von Triomab®-Antikörpern könnte jedoch von einer einfachen Tumorzellzerstörung in Richtung einer Tumorvakzinierung erweitert werden. Durch den Einbezug von akzessorischen Zellen wie Monozyten oder dendritischen Zellen in den Triomab®-Wirkmechanismus können Tumorantigene von antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und dem Immunsystem erneut in korrektem Kontext präsentiert werden. In Mausversuchen konnten Tiere, die mit Triomab®-Antikörpern gegen autologen Tumor immunisiert wurden, gegen eine erneute Inokulation mit einer letalen Dosis von autologen Tumorzellen geschützt werden (7).

Triomab®-Antikörper bei peritonealer Aussaat von Tumorzellen

Bei gastrointestinalen Tumoren wie Colon-, Magen-, Ovarial- und Pankreaskarzinom aber auch bei Mammakarzinomen kann es im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zu einer Aussaat von Tumorzellen ins Peritoneum (Peritonealkarzinose) kommen, die oftmals auch mit der Bildung von Aszites einhergeht. Maligner Aszites manifestiert sich klinisch durch Schmerzen im Abdominalbereich, Erbrechen, Ileus-Symptomatik und Atemnot. Mobilität und Lebensqualität der betroffenen Patienten sind stark eingeschränkt.

Eine neuartige, vielversprechende Möglichkeit zur Behandlung von malignem Aszites und/oder der Aussaat maligner Zellen im Peritoneum stellt die intraperitoneale Applikation von Triomab®-Antikörpern dar. Im Rahmen einer klinischen Pilotstudie wurde das Nebenwirkungsspektrum bei intraperitonealer Triomab®-Applikation und das klinische Ansprechen durch die Reduktion der Aszites-Produktion und der Abreicherung von Tumorzellen im malignen Aszites evaluiert. Acht Patienten mit malignem Aszites aufgrund unterschiedlicher maligner Grunderkrankungen erhielten 4-6 intraperitoneale Triomab®-Infusionen (5-500 µg). Sieben von acht behandelten Patienten zeigten eine Elimination der Tumorzellen im Aszites und ein nahezu vollständiges Erliegen der Aszites-Produktion. Das Nebenwirkungsspektrum erstreckte sich von Fieber, vorübergehender Erhöhung der Leberwerte, mäßigen abdominellen Schmerzen bis Hautrötungen. Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse wurde eine Phase I/II Studie bei malignem Aszites beim Ovarialkarzinom begonnen, die voraussichtlich Mitte 2003 abgeschlossen wird. Folgestudien zum Einsatz von Triomab®-Antikörpern bei malignem Aszites verschiedener Indikationen sowie beim metastasierten Mamma-Karzinom sind bereits angelaufen oder werden in Kürze gestartet. 2

1. Perez P, Hoffman RW, Shaw S, Bluestone JA, Segal DM. Specific targeting of cytotoxic T cells by anti-T3 linked to anti-target cell antibody. *Nature* 1985;316(6026):354-6.
2. Fanger MW, Segal DM, Wunderlich JR. Going both ways: bispecific antibodies and targeted cellular cytotoxicity. *FASEB J.* 1990;4(11):2846-9.
3. Zeidler R, Reisbach G, Wollenberg B, Lang S, Chaubal S, Schmitt B et al. Simultaneous activation of T cells and accessory cells by a new class of intact bispecific antibody results in efficient tumor cell killing. *J.Immunol.* 1999;163(3):1246-52.
4. Zeidler R, Mysliwietz J, Csanady M, Walz A, Ziegler I, Schmitt B et al. The Fc-region of a new class of intact bispecific antibody mediates activation of accessory cells and NK cells and induces direct phagocytosis of tumour cells. *Br.J.Cancer* 2000; 83(2):261-6.
5. Riesenberger R, Buchner A, Pohla H, Lindhofer H. Lysis of prostate carcinoma cells by trifunctional bispecific antibodies (alpha EpCAM x alpha CD3). *J.Histochem.Cytochem.* 2001; 49(7):911-7.
6. Mocellin S, Rossi CR, Lise M, Marincola FM. Adjuvant immunotherapy for solid tumors: from promise to clinical application. *Cancer Immunol.Immunother.* 2002; 51(11-12):583-95.
7. Ruf P, Lindhofer H. Induction of a long-lasting antitumor immunity by a trifunctional bispecific antibody. *Blood* 2001; 98(8):2526-34.