

Immuntherapie: Präklinische Daten bestätigen Wirksamkeit von GITR-Rezeptor-Agonist

Daten, die im Journal for ImmunoTherapy (1) of Cancer veröffentlicht wurden, zeigen eine starke Anti-Tumor-Wirksamkeit von HERA-GITRL, einem hexavalenten GITR-Rezeptor-Agonist, der direkt auf Immunzellen wirkt und so deren Anti-Tumor-Immunität fördert. GITR ist ein besonders wichtiges Zielmolekül für die Immuntherapie, da GITR-vermittelte ko-stimulatorische Signale zu verstärkter Aktivierung, Differenzierung, Überleben und Gedächtnisbildung von T-Zellen führen.

Kontinuierliche Erhöhung der T-Zell-Aktivität

Die starke Anti-Tumor-Wirksamkeit durch alleinige Gabe von HERA-GITRL wurde in 2 verschiedenen Tumormodellen nachgewiesen. Die Behandlung mit HERA-GITRL führte zu einer dosisabhängigen Reduzierung des Tumorwachstums und einer erhöhten T-Zell-Infiltration in den Tumor. Darüber hinaus steigerte HERA-GITRL die Proliferation und Differenzierung stimulierter T-Zellen, während keine Veränderungen von unstimulierten T-Zellen beobachtet wurden. Im Gegensatz zu Antikörpern benötigt HERA-GITRL zur Erzielung seiner biologischen Aktivität keine Quervernetzung über Fcγ-Rezeptoren. Im direkten In-vitro-Vergleich mit einem klinischen GITR-Antikörper zeigte nur HERA-GITRL – unabhängig von einer zusätzlichen Quervernetzung – eine volle biologische Aktivität. HERA-GITRL erhöhte kontinuierlich die T-Zell-Aktivität, während der klinische GITR-Antikörper die T-Zell-Aktivität reduzierte.

Antikörper ungeeignet

In Anlehnung an bereits veröffentlichte Daten mit HERA-TRAIL, HERA-CD40L und HERA-CD27L zeigt nun auch diese Publikation, dass eine optimale Stimulation von Tumornekrosefaktor-Superfamilie-Rezeptoren mit der hexavalenten Struktur von HERA-GITRL erreicht werden kann, die den natürlichen Liganden nachahmt. Im Gegensatz dazu scheinen bivalente Substanzen, wie Antikörper, aufgrund grundlegender struktureller und funktioneller Merkmale für die Stimulation der TNF-Rezeptor-Superfamilie ungeeignet zu sein.

Nutzung mit anderen Therapeutika

„HERA-GITRL ist ein wirksamer GITR-Rezeptor-Agonist. Während unsere HERA-Liganden gut als eigenständige Therapien funktionieren, prüfen wir auch das Synergiepotenzial mit traditionellen Krebstherapien sowie mit anderen immunonkologischen Therapeutika. HERA-GITRL und unsere anderen HERA-Liganden haben die Fähigkeit, T-Zellen effizient zu stimulieren, und sollten sich daher gut für die Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren eignen, die auf das Vorhandensein von zuvor aktivierten Anti-Tumor-T-Zellen angewiesen sind“, sagte Dr. Thomas Höger, Apogenix.

Quelle: Apogenix

Literatur:

(1) Richards DM, Marschall V, Billian-Frey K, Heinonen K, Merz C, Redondo Müller M, Sefrin JP, Schröder M, Sykora J, Fricke H, Hill O, Gieffers C and Thiemann M. (2019). HERA-GITRL activates T cells and promotes anti-tumor efficacy independent of FcγR-binding functionality. *J. Immunother. Cancer.* 7:191. doi: 10.1186/s40425-019-0671-4