

Aktuelle Studien zum Multiplen Myelom

Neue Antikörperkonstrukte und therapeutische Zielmoleküle

Im 1. Digitalen Myelom-Forum in Würzburg stellten Prof. Hermann Einsele und seine Arbeitsgruppen an der Medizinischen Klinik II aktuelle Forschungs- und Studiendaten in zugleich spannenden Vorträgen vor, davon im Folgenden eine kurze Auswahl:

Bispezifische Antikörper sind mit zwei verschiedenen Antigenbindungsstellen ausgestattet. Durch diese immunologische Synapse wird eine enge Verbindung zwischen Tumor- und T-Lymphozyten herbeigeführt, sodass letztere die Tumorzelle zerstören können. In einer jüngsten Phase-I-Studie wurde Teclistamab (JNJ-64007957), ein IgG4-„DuoBody“ mit heterodimeren Ketten gegen das auf malignen Plasmazellen häufig exprimierte B-cell maturation antigen und gegen CD3 auf T-Zellen,¹ intravenös 78 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom (RRMM) appliziert (medianes Alter: 62 Jahre, 2-14 vorherige Therapie-Regime).^{2,3} Nach den initialen Daten zu Sicherheit und Dosisfindung sprachen in der höchsten Dosierungsgruppe (270 µg/kg) 67% der Patienten auf die Therapie an, die Hälfte von ihnen mit sehr guter partieller Remission oder besser. 44 Patienten in der gesamten Gruppe entwickelten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad 1-2, Dauer: 1-6 Tage); zwei neurotoxische Vorfälle traten auf (Delirium bzw. mentale Verschlechterung, Grad ≥ 3).

SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7) ist ein weiterer Rezeptor, der hoch exprimiert auf malignen Plasmazellen von Patienten mit neu diagnostiziertem (ND)MM und RRMM gefunden wurde.⁴ Dem gegen SLAMF7 gerichteten monoklonalen Antikörper Elotuzumab werden immunstimulatorische und zytotoxische Wirkungen zugeschrieben. Das antigenbindende Einzel-Kette-variable Fragment von Elotuzumab wurde nun gentechnisch zu einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-Konstrukt verknüpft und mittels Gentransfer auf T-Lymphozyten übertragen. Diese SLAMF7-spezifischen CAR-T-Zellen riefen in vitro eine Zytolyse der Myelomzellen von ND und RR Patienten und in einem Mausmodell eine Eradikation des systemischen Myeloms hervor. Unter der Organisation von Prof. Michael Hudecek ist eine von der Europäischen Union geförderte internationale Phase-I/IIa-Studie (CARAMBA) mit Applikation von SLAMF7 CAR-T-Zellen beim MM gestartet.⁵

MM-Plasmazellen interagieren über das junctional adhesion molecule A (JAM-A) mit den Endothelzellen des Knochenmarks.⁶ Ko-Kulturen dieser Endothelien mit MM-Zelllinien führten zu gegenseitiger Hochregulation des JAM-A auf beiden Zelltypen, einem Circulus vitiosus, in dem sich Angiogenese und Tumorwachstum wechselseitig verstärkten, wie Prof. Andreas Beilhack ausführte. Bei Patienten mit NDMM und RRMM korrelierten erhöhte JAM-A-Werte auf Knochenmark-Endothelien mit einem schlechteren Gesamtüberleben. Die Blockade des JAM-A durch rekombinante Antikörper als therapeutische Option wird nun in einem Forschungsprojekt weiter untersucht.

(Barbara Zielke)

Referenzen:

1. Lejeune M et al. Front. Immunol. 2020;11:762. doi: 10.3389/fimmu.2020.00762
2. Usmani SZ et al. J Clin Oncol 2020;38(15 suppl):Abstr 100. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.100
3. Lawrence L. ASCO Daily News 2020, May 29. <https://dailynews.ascopubs.org>
4. Gogishvili T et al. Blood 2017;130:2838-2847. DOI 10.1182/blood-2017-04-778423
5. <https://www.caramba-cart.eu/>
6. Solimando AG et al. Haematologica 2020 [Epub ahead of print] 2020;105:xxx. doi:10.3324/haematol.2019.239913

Quelle: 1. Digitales Myelom-Forum, 04.07.2020, Veranstalter: Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Direktor: Prof. Dr. Hermann Einsele