



Rekombinante Antikörper und Nanopartikel für die Tumorthherapie

Roland Kontermann

Wissenschaftliche Grundlagen

Antikörper eignen sich aufgrund einer ausgeprägten Selektivität und relativ hohen Affinität idealerweise für die Tumorthherapie. Obwohl die Antikörpertherapie, einschließlich der Verwendung von Antikörperkonjugaten, in den letzten Jahren zunehmend an klinischer Bedeutung gewonnen hat, muss doch festgehalten werden, dass die Effizienz dieser Antikörper noch weit hinter den Erwartungen zurücksteht und oft nur partielle und vorübergehende Remissionen beobachtet werden. Eine Verbesserung der Wirksamkeit therapeutischer Antikörper ist also dringend erforderlich. Rasante Entwicklungen auf dem Gebiet des Antikörper-Engineering haben zur Etablierung einer ganzen Reihe von potenten Antikörpermolekülen geführt. So können z.B. bispezifische Antikörper für die Rekrutierung und zielzellabhängige Aktivierung von Effektorzellen des Immunsystems, insbesondere von T-Zellen, eingesetzt werden, welche über klassische Antikörpertherapien nicht erreicht werden. Die T-Zell-Antwort kann dabei durch Einbeziehung costimulatorischer Moleküle noch verstärkt werden. Antikörper bzw. Antikörperfragmente eignen sich darüber hinaus auch als Liganden, z.B. für nanopartikuläre Trägersysteme. Die Kopplung von Antikörpern an die Partikeloberfläche erlaubt einen zielgerichteten Transport, z.B. von liposomal verpackten Wirkstoffen, zum Tumor und somit eine lokale Wirkstofffreisetzung und verbesserte Wirksamkeit.

Ziele

Das Ziel unserer Arbeiten ist die Etablierung neuer zielgerichteter Strategien für die Tumorthherapie unter Verwendung rekombinanter Antikörper zur selektiven Erkennung von Tumorzellen bzw. tumorassoziierten Strukturen wie z.B. das Tumorgefäßbett bzw. das Tumorstroma. Dabei beschäftigen wir uns insbesondere mit der Entwicklung von bispezifischen und bifunktionellen Antikörpermolekülen für das Retargeting von T-Zellen zu Tumorzellen und einer effizienten, lokalen Stimulierung der zytotoxischen Aktivität. Darüber hinaus befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit der Entwicklung zielgerichteter nanopartikulärer Trägersystemen für die Tumorthherapie, insbesondere für den

Transport niedrigmolekularer Wirkstoffe und neuartiger Proteintherapeutika.

Strategie

Neue Antikörperderivate für die Immuntherapie werden von uns rekombinant hergestellt, indem z.B. die antigenbindende Region eines Antikörpers mit einer zweiten Bindestelle verbunden wird (bispezifische Moleküle) bzw. mit einem costimulatorischen Liganden fusioniert wird (bifunktionelle Moleküle). Dabei werden auch Strategien zur Verlängerung der Halbwertszeit einbezogen, wie z.B. die Fusion mit Albumin oder einer

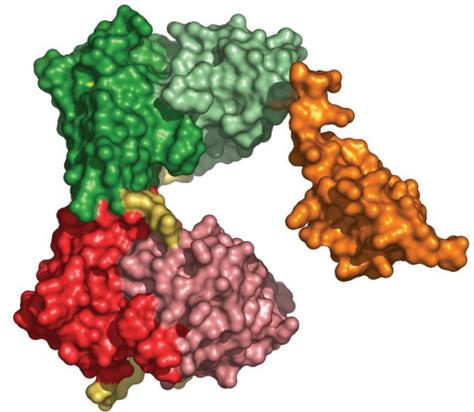


Abb. 1: Strukturmodell eines rekombinanten, bispezifischen Antikörpermoleküls ("single-chain Diabody; scDb") bestehend aus zwei Antigenbindungsstellen (rot, grün) fusioniert mit einer Albuminbindedomäne (orange).

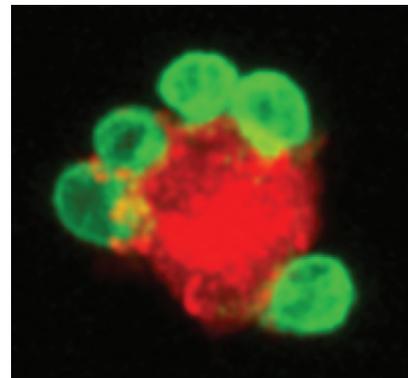


Abb. 2: Bindung von T-Zellen (grün) an eine Tumorzelle (rot) nach Inkubation mit einem bispezifischen Antikörper gegen das T-Zell-Antigen CD3 und das tumor-assoziierte Antigen Carcinoembryonales Antigen.

Albuminbindedomäne. Ferner werden von uns Antikörper gentechnisch so modifiziert, dass sie für eine gerichtete und definierte Kopplung an nanopartikuläre Trägersysteme eingesetzt werden können. Dabei verwenden wir sowohl liposomale als auch polymere Partikel, bzw. sog. Kompositpartikel bestehend aus einem Polymerkern und einer liposomalen Hülle. Die Evaluierung der antitumoralen Aktivität erfolgt sowohl in vitro in Zellkultursystemen als auch in relevanten Tumormausmodellen.

Recombinant antibodies and nanoparticles for cancer therapy

Antibodies offer the possibility to specifically recognize tumor-associated antigens, e.g. on tumor cells, but also on the tumor vasculature and the tumor stroma. Our goal is to develop and apply genetically engineered antibody derivatives for improved cancer therapy. This can be achieved with bispecific and bifunctional antibody molecules capable of retargeting effector T cells to tumor cells leading to a local and strong stimulation of cytotoxic T cell responses. Because these recombinant antibodies suffer from a rapid elimination from the blood stream, we are developing also strategies to

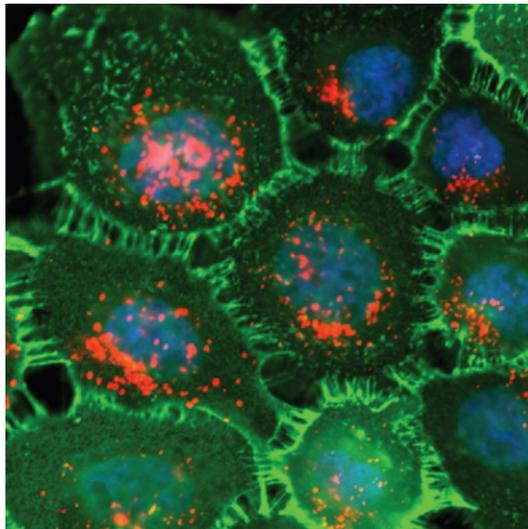


Abb. 4: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Tumorzellen (grün) nach Antikörper vermittelter Aufnahme zielgerichteter Nanopartikel (rot). Die Zellkerne sind blau gefärbt.

extend the half-life of these small molecules. Antibodies can also be employed as ligands, e.g. for the targeting of nanoparticulate drug carrier systems such as liposomes, polymeric particles or core-shell composites to tumor cells. Here, we use genetically modified antibody fragments allowing a site-directed and defined conjugation. The antitumor activity of the recombinant antibodies and targeted carrier systems is evaluated in vitro and in vivo in relevant tumor models with the aim to establish novel treatment options in oncology.

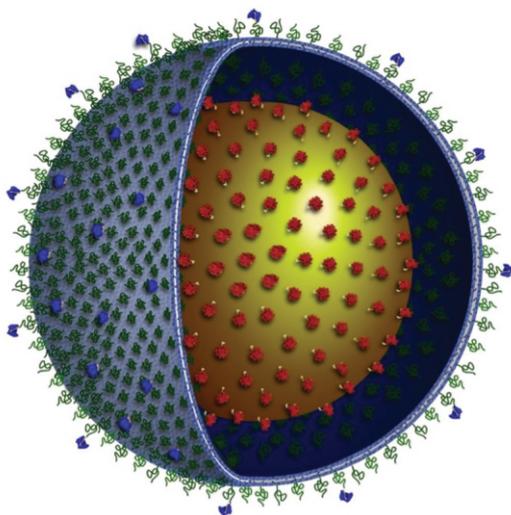


Abb. 3: Aufbau eines Komposit-Nanopartikels, bestehend aus einem polymeren Kern (orange), der mit einem apoptose-induzierenden Protein (rot) funktionalisiert ist, und einer liposomalen Hülle (hellblau), die mit Polyethylenglycolketten (grün) stabilisiert ist und an die Antikörper-fragmente (blau) für das Targeting konjugiert sind.

Projektleitung

Prof. Dr. Roland Kontermann
Dr. Dafne Müller

Universität Stuttgart
Institut für Zellbiologie und Immunologie
Allmandring 31
70569 Stuttgart

Tel.: 0049/(0)711/685-66989
Fax: 0049/(0)711/686-67484

roland.kontermann@izi.uni-stuttgart.de
dafne.mueller@izi.uni-stuttgart.de

www.uni-stuttgart.de/izi/

