



Antikörper als Arzneimittel - Neue Vorhersagesysteme für die Reaktion im Menschen

Antikörper als Arzneimittel - Neue Vorhersagesysteme für die Reaktion im Menschen Bis heute analysieren Wissenschaftler die Ursachen für diese unerwartete Reaktion. Forscher des TWINCORE sind nun dem Mechanismus einen wichtigen Schritt näher gekommen, der diese heftige Reaktion erklärt. Diese Erkenntnisse werden helfen, die Einschätzung von Arzneimittelwirkungen im Menschen zu verbessern. Es hat sich im Verlauf der Untersuchungen gezeigt, dass mehrere Faktoren dafür verantwortlich sind, dass sich die in Labor- und Tierexperimenten durchweg positiven Wirkungen des Antikörpers im Menschen ganz anders dargestellt haben", sagt Patrick Bartholomäus, Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung am TWINCORE. Der getestete Antikörper bindet an den Rezeptor CD28. CD28 ist ein sogenanntes kostimulatorisches Molekül, das eine zentrale Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen spielt. Die Idee hinter dem Antikörper war, gezielt sogenannte regulatorische T-Zellen zu aktivieren. Deren Aufgabe es ist, überschießende Immunreaktionen abzufangen - also das bei Autoimmunerkrankungen übereifrige Immunsystem zu drosseln. Zwei Faktoren haben sich recht schnell als Ursachen für die unerwartete Reaktion beim Menschen herauskristallisiert: Bei den Sicherheitstests in Affen, die vor den Tests an Menschen stattfanden, übersahen die Wissenschaftler, dass bestimmte Affen-T-Zellen kein CD28 besitzen, das menschliche Pendant dagegen schon. Deshalb war bei den Sicherheitsprüfungen des Antikörpers an Affen auch keine überschießende Reaktion zu beobachten. Der zweite Punkt: im Organismus bindet TGN1412 zwar wie geplant an T-Zellen; nicht geplant war, dass am anderen Ende des Antikörpers B-Zellen andocken und die Wirkung des Antikörpers so verstärken. Die folgende Fehlinterpretation war fatal: Der Wirkstoff galt als sicher genug, um erste Tests im Menschen durchzuführen. Aber diese beiden Punkte erklären noch nicht die Heftigkeit der Reaktion", erklärt Institutsleiter Ulrich Kalinke. Auch mit dem über B-Zellen kreuzvernetzten Antikörper ließ sich in der Zellkultur diese extreme Reaktion nicht beobachten. "Daraufhin haben wir uns die Unterschiede zwischen den T-Zellen im Organismus und in der Zellkultur genauer angesehen", sagt Patrick Bartholomäus. "Wir haben festgestellt, dass die T-Zellen in der Zellkultur isoliert und unabhängig voneinander auf Reize reagieren. Die T-Zellen im Organismus dagegen sammeln sich an einigen Stellen des Körpers, den so genannten sekundären lymphatischen Organen, und interagieren dort miteinander." Sie tasten sich gegenseitig ab, prüfen sich und versetzen sich dadurch in einen aktivierten Zustand. "Das ist ähnlich wie bei Sprintern, die sich vor einem Wettkampf aufwärmen und am Startblock die Gegner kritisch im Blick behalten", vergleicht er. "Wenn dann der Startschuss fällt, rennen sie schneller los und erreichen deutlich bessere Zeiten, als wenn sie gerade vom Sofa aufgestanden wären." Ähnlich reagieren die voraktivierten T-Zellen. Diese Kombination aus Voraktivierung und Kreuzvernetzung des Antikörpers hat die Reaktion des Immunsystems um ein vielfaches gesteigert. "Uns ist es gelungen, sowohl die Grundaktivierung der T-Zellen als auch die Kreuzvernetzung durch andere Immunzellen im Labor in Zellkulturen separat zu untersuchen. Damit haben wir nun ein Werkzeug, um die Reaktionen von Antikörpern auf Immunzellen zuverlässiger vorherzusagen", sagt Ulrich Kalinke. "Auf dieser Basis können neue Testsysteme entwickelt werden, die zukünftig eine bessere Einschätzung der Funktionen von Antikörpern im Menschen ermöglichen." Publikation: Bartholomäus P, Semmler LY, Bukur T, Boisguerin V, Römer PS, Tabares P, Chuvpilo S, Tyrnin DY, Matskevich A, Hengel H, Castle J, Hünig T, Kalinke U. (2014) Cell Contact-Dependent Priming and Fc Interaction with CD32+ Immune Cells Contribute to the TGN1412-Triggered Cytokine Response. Journal of Immunology [Jan 27. (Epub ahead of print)]. Ansprechpartner: Prof. Dr. Ulrich Kalinke, ulrich.kalinke(at)twincore.de Tel: +49 (0)511-220027-112 Patrick Bartholomäus, patrick.bartholomaeus(at)twincore.de Tel: +40 (0)511 220027-183 

Pressekontakt

Twincore - Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

30625 Hannover

Firmenkontakt

Twincore - Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

30625 Hannover

In vielen Teilen der Welt konnten Infektionskrankheiten zurückgedrängt werden, besiegt sind sie jedoch nicht - im Gegenteil: Mikroben entwickeln Resistenzen gegen Medikamente, weltweiter Handel und Reiseverkehr transportieren Krankheitserreger immer schneller um die ganze Welt. Tuberkulose, AIDS, Hepatitis und Malaria bedrohen die Gesundheit vieler Millionen Menschen. Am TWINCORE forschen Mediziner und Grundlagenwissenschaftler der verschiedensten Disziplinen Seite an Seite in der Infektionsforschung. Unser Schwerpunkt liegt auf der translationalen Forschung - also der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und der klinischen Entwicklung. Neueste Ergebnisse der Grundlagenforschung sollen so auf kurzen Wegen zu neuen Therapien oder Diagnoseverfahren für Patienten führen. Und gleichzeitig suchen Grundlagenforscher nach Antworten, die die klinische Arbeit aufwirft. Ein weiterer wichtiger Baustein dieser Brücke, die wir zwischen Forschung und Praxis schlagen, sind die Genehmigungsverfahren, die für klinische Anwendungen grundsätzlich durchlaufen werden müssen. An dieser Stelle unterstützen unsere Wissenschaftler am TWINCORE die Entwicklung neuer Strategien gegen Infektionskrankheiten, indem sie eine wissenschaftliche Basis für die Risikoabschätzung im Vorfeld der klinischen Tests erarbeiten.