

„Clinical Science Award 2012“ für Forschung zum multiplen Myelom und zur AML



Prof. Dr.
Axel Hegele,
Marburg

Der „Clinical Science Award“ (CSA) der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e.V. (DGFIT) wurde dieses Jahr an PD Dr. D. Atanackovic aus Hamburg und Dr. S. Metzelder aus Marburg verliehen.

Aus den zahlreichen, hochwertigen Arbeiten wurden von einem unabhängigen Gutachterteam, welchem hiermit gedankt wird, diese beiden Arbeiten ausgewählt. Die Verleihung erfolgte am 29. September 2012 auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Leipzig. Beide Preisträger präsentierten ihre prämierten Arbeiten, und es schloss sich eine rege Diskussion an.

In Kürze wird der CSA für das Jahr 2013 ausgeschrieben, um Arbeitsgruppen zu fördern, welche sich mit der Immun- und Targeted Therapie befassen; Näheres hierzu auch unter www.dgfit.de. Die prämierten Arbeiten werden nun im Folgenden von den Preisträgern kurz vorgestellt. Die DGFIT wünscht Ihnen viel Spaß beim Lesen und freut sich auf Bewerbungen für den CSA 2013.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Axel Hegele, Marburg
(1. Vorsitzender)



Der Vorstand der DGFIT nach Übergabe des „Clinical Science Award 2012“ an die Preisträger. Von links: Prof. Dr. M. Siebels, Prof. Dr. H. Heinzer, Dr. S. Metzelder, PD Dr. D. Atanackovic, Prof. Dr. A. Hegele.

„Surface molecule CD229 as a novel target for the diagnosis and treatment of multiple myeloma“

PD Dr. med. D. Atanackovic, Hamburg.

Voraussetzung zur Entwicklung einer Immuntherapie ist die Identifizierung von tumorspezifischen Proteinen, über die das Immunsystem die bösartigen Zellen erkennen kann. Das Team um PD Dr. Djordje Atanackovic hat kürzlich ein Molekül entdeckt, das auf der Oberfläche der Tumorzellen von sämtlichen Patienten mit Multiplem Myelom überexprimiert ist. Besonders vielversprechend ist, dass der als CD229 bezeichnete Rezeptor nicht nur von ausgereiften Tumorzellen, sondern auch von unreifen Myelom-Stammzellen im Knochenmark ausgeprägt wird. Zudem scheint CD229 auch eine wichtige biologische Funktion in den Myelomzellen auszuüben, so dass sich der Tumor ein Herunterregulieren desselben unter dem Selektionsdruck einer Immuntherapie nicht leisten kann.

Besonders hervorzuheben ist der Befund, dass ein Antikörper gegen CD229 in vitro in der Lage ist, Myelomzellen abzutöten (Atanackovic D et al, Haematologica 2011;96:1512)

In einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt will die Gruppe um Atanackovic nun weiter überprüfen, inwieweit sich das CD229-Molekül tatsächlich als Zielstruktur für immuntherapeutische Ansätze beim Multiplen Myelom eignet. Es wird ein Antikörper entwickelt werden, der speziell für die therapeutische Anwendung geeignet ist. Dieser Antikörper wird zunächst in vitro und im Tiermodell evaluiert werden. Endziel der Hamburger Wissenschaftler ist es, eine gegen CD229 gerichtete Antikörpertherapie in das therapeutische Konzept für das Multiple Myelom zu

integrieren, und so zu einer Verbesserung der Prognose der betroffenen Patienten beizutragen.

KONTAKT (PROJEKTLEITUNG):

PD Dr. med. Djordje Atanackovic

Leiter des Tumorimmunologischen
Forschungslabors am Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Telefon: +49 (0)40 7410-551952

E-Mail:

d.atanackovic@uke.uni-hamburg.de

Internet: http://www.uke.de/kliniken/medizinische-klinik-2/index_48351.php

„High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses“

Dr. med. S. Metzelder, Marburg.

Bei etwa 20-30% aller Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) lässt sich eine sogenannte Interne Tandem Duplikation in der FLT3-Rezeptor-tyrosinkinase (FLT3-ITD) nachweisen. Diese Mutation führt zu einer konstitutiven Aktivierung des FLT3-Rezeptors samt nachgeschalteter Signalwege und ist signifikant mit einer schlechten Prognose assoziiert. Zahlreiche FLT3-Inhibitoren sind mittlerweile entwickelt worden, die im Prinzip ausschließlich bei AML-Patienten mit FLT3-ITD-Mutation wirksam sind. Obwohl ein Ansprechen auf FLT3-Inhibitoren für gewöhnlich nur von kurzer Dauer ist, gibt es einige Berichte von rezidierten FLT3-ITD-positiven AML-Patienten, die unter einer Sorafenib-Monotherapie lang anhaltende Remissionen erreichen.

Um den Stellenwert einer Sorafenib-Monotherapie näher zu untersuchen, wurden retrospektiv die Behandlungsverläufe von 65 AML-Patienten mit FLT3-ITD-Mutation aus 23 Zentren ausgewertet. 29 Patienten hatten einen Rückfall nach allogener Stammzelltransplantation (allo-SCT) erlitten, 34 Patienten rezidierten nach konventioneller Chemotherapie oder waren refraktär auf die Erstlinientherapie, 2 Patienten erhielten Sorafenib bei Erstdiagnose. Als bestes Ansprechen wurde bei 24 Patienten (37%) eine Blastenfreiheit im peripheren Blut, bei 5 Patienten (8%) eine Blastenreduktion > 50% im Knochenmark, bei 15 Patienten (23%) eine komplette Remission (mit und ohne Regeneration) und bei 10 Patienten (15%) sogar eine komplette Remission ohne Nachweis von

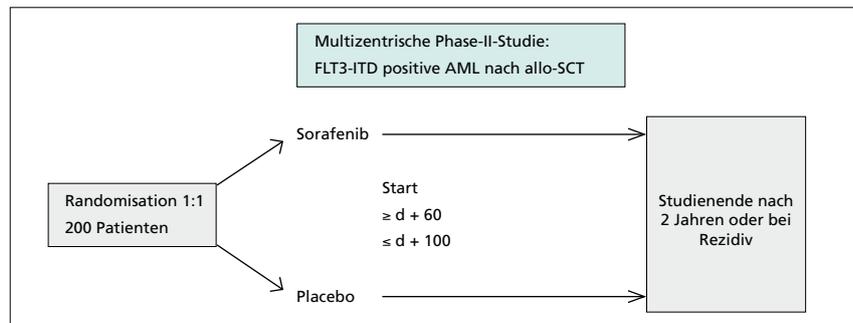


Abb. 1: Design der SORMAIN-Studie.

FLT3-ITD-mRNA dokumentiert. Zu einer Resistenzentwicklung kam es im Median nach 160 Tagen bei 28 Patienten (43%). Verglichen mit Patienten ohne vorherige allo-SCT traten Resistenzen bei Patienten nach allo-SCT signifikant seltener und später auf (136 vs. 190 Tage) ($p=0,03$). Erstaunlicherweise konnten sogar andauernde komplette Remissionen über mehr als 2 Jahre beobachtet werden und zwar nur bei Patienten nach allo-SCT ($n=3$). Diese bislang größte retrospektive Analyse bestätigt die besondere Wirksamkeit einer Sorafenib-Monotherapie bei der FLT3-ITD-positiven AML. Zum ersten Mal für einen Tyrosinkinaseinhibitor in der Behandlung der FLT3-ITD-positiven AML weist sie auf einen möglichen kurativen Synergismus von Sorafenib mit einer Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation hin (Metzelder SK et al, Leukemia. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.105).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bilden die Rationale für die „SORMAIN“-Studie (EudraCT 2010-018539-16), die

aktuell prospektiv den Stellenwert einer Sorafenib-Erhaltungstherapie nach allo-SCT bei FLT3-ITD positiven AML-Patienten prüft (Abb. 1). Die Sorge, dass Sorafenib eine Abstoßungsreaktion (GvHD) verschlechtern könnte, kann momentan weder begründet noch entkräftet werden. Diese klinisch bedeutsame Frage soll ebenfalls durch die SORMAIN-Studie beantwortet werden.

425

KONTAKT:

Dr. med. Stephan Metzelder

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Immunologie
Philipps Universität
Universitätsklinikum Giessen und
Marburg, Standort Marburg

E-Mail: metzelder@med.uni-marburg.de
Internet: http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_hon/umr_hon_team.php?id=2523

Vorstand

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR IMMUNTHERAPIE E.V.
Geschäftsstelle
Dr. Andrea Hübner
Hoheneckstraße 21
81243 München

Kontakt und Geschäftsstelle

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR IMMUNTHERAPIE E.V.
Geschäftsstelle
Dr. Andrea Hübner
Hoheneckstraße 21
81243 München