

## Zusammenfassung

Jonathan Ko

Dr. med.

### **Präklinische Testung von HDP-101, einem neuen Antikörper-Wirkstoff Konjugat, zur Therapie des Multiplen Myeloms**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Marc S. Raab

In der ausführlichen präklinischen Untersuchung zeigte sich HDP-101 als effektives, tumorspezifisches Medikament und hat sich als potenzielle Alternative im Kampf gegen das Multiple Myelom bewährt. HDP-101 ist ein neu entwickeltes Antikörper-Wirkstoff Konjugat, bestehend aus einem BCMA-spezifischen Antikörper, einem Disulfid-Linker und Alpha-Amanitin als Wirkstoff. Bei allen neun getesteten Myelomzelllinien war eine deutliche Reduktion der lebenden Tumorzellen nach Inkubation mit steigenden Konzentrationen von HDP-101 zu verzeichnen. Auch auf primäre Myelomzellen von Patienten, die sich in unterschiedlichen Krankheitsstadien befanden und zum Teil vielfache Vortherapien erhalten hatten, übte HDP-101 seine zytotoxische Wirkung aus. BCMA-negative Zellen wie etwa Knochenmarkstromazellen der Myelompatienten oder periphere mononukleäre Zellen gesunder Probanden sprachen im Gegensatz dazu nicht auf HDP-101 an. Außerdem wirkte HDP-101 auch auf Myelomzellen mit niedriger BCMA-Epitopdichte und war trotz des Vorliegens erhöhter Konzentrationen löslichen BCMAs kaum in seiner Funktion beeinträchtigt. Erfreulicherweise zeigten protektiv wirkende lösliche Wachstumsfaktoren sowie ein durch Zelladhäsion mit Stromazellen vermitteltes schützendes Milieu nur einen geringen Einfluss auf die Wirksamkeit von HDP-101 an den Myelomzellen. Darüber hinaus tötete HDP-101 auch effektiv ruhende Myelomzellen - im Gegensatz zu vielen sich aktuell in Entwicklung befindlichen Antikörper-Wirkstoff Konjugaten. Bezüglich des klinischen Einsatzes von HDP-101 fanden sich mit Dexamethason, Carfilzomib und Melphalan synergistisch wirkende Kombinationspartner, die sich schon als gängige Therapeutika gegen das Multiple Myelom etabliert haben. Auch nach vielversprechenden Studien im Primatenmodell, sind bei der zukünftigen Anwendung am Menschen in erster Linie potenzielle hepatotoxische Nebenwirkungen zu überwachen. Ebenfalls von Interesse bleibt die Fragestellung, ob Myelompatienten mit dem Hochrisikomarker del17p besonders von Alpha-Amanitin basierten Therapien profitieren, wozu weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben durchgeführt werden müssen. Der Start der klinischen first-in-human Studie ist für 2021 vorgesehen.