**Prof. Dr. Peter Kufer**

Professor für Immunologie, Amgen Vice President BiTE® Technology,
Leiter und Geschäftsführer der Amgen Research (Munich) GmbH

Substanzen der BiTE®-Wirkstoffklasse dirigieren die Immunabwehr von Tumorpatienten\* gegen ihre eigenen Krebszellen:

BiTE®-Moleküle haben zwei verschiedene Bindungsarme, womit sie auf der einen Seite an eine Krebszelle andocken und gleichzeitig auf der anderen Seite den aktivierenden Hauptschalter auf T-Zellen betätigen können, so dass Krebszellen von T-Zellen zerstört werden.

T-Zellen sind die potentesten Abwehrzellen unseres Immunsystems und wir alle haben viele Milliarden davon in unserem Körper; aber die meisten T-Zellen richten sich nicht gegen Krebszellen, sondern erkennen andere kranke Zellen, zum Beispiel virusinfizierte Zellen. Substanzen der BiTE®-Klasse wirken wie Adapter, die praktisch allen T-Zellen ermöglichen – auch der großen Mehrheit, die sich von Natur aus nicht gegen Krebszellen richtet – , Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören. BiTE®-Moleküle sind wie Brillen für T-Zellen ohne die sie für Krebszellen blind wären.

Die Innovation der BiTE®-Technologie und des BiTE®-Moleküls Blinatumomab, das als erste Substanz dieser Wirkstoffklasse die Zulassung als Arzneimittel erhalten hat, fand Mitte der 1990er Jahre an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München statt. Blinatumomab wurde von der Münchener Biotechnologiefirma Micromet – einer Ausgründung aus der LMU – weiterentwickelt bis zum Nachweis, dass das BiTE®-Prinzip in Krebspatienten, die an akuter lymphoblastischer Leukämie leiden, sehr wirksam ist. Blinatumomab ist ein CD19 BiTE®-Molekül, weil es sich mit seinem Krebszellbindungsarm gegen die CD19-Struktur auf der Oberfläche von Leukämiezellen richtet. Anfang 2012 hat das US-amerikanische Arzneimittelunternehmen Amgen Micromet übernommen und Blinatumomab Ende 2014 als erste Substanz der BiTE®-Klasse zur Arzneimittelzulassung gebracht. Grundlage für die Erstzulassung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie (B-ALL) und die folgenden Zulassungserweiterungen bei Erwachsenen und Kindern in späteren und früheren Stadien der B-ALL waren mehrere klinische Studien, die alle gezeigt haben, dass sich die exzeptionelle anti-Tumoraktivität von Blinatumomab, wie sie im Labor beobachtet wurde, tatsächlich in eine sehr potente Wirksamkeit bei Leukämiepatienten übersetzen lässt. Blinatumomab ist mittlerweile in vielen Ländern zugelassen und hilft Leukämiepatienten weltweit.

Besonders eindrucksvoll ist die außerordentliche Potenz des BiTE®-Wirkprinzips, nach der erfolgreichen Erst- bzw. Induktions-Behandlung einer Krebserkrankung die Saat des Krebsrückfalls zu vernichten. Leider kommt es häufig vor, dass wenige Tumorzellen trotz erfolgreicher Krebsbehandlung unsichtbar im Körper verbleiben und dann später wieder wachsen und so einen Krebsrückfall (= Rezidiv) verursachen. Und es sind meistens die Rückfälle, die Krebs zu einer tödlichen Erkrankung machen. Deshalb ist es so wichtig, durch eine sog. Konsolidierungstherapie die Saat des Krebsrückfalls zu vernichten, bevor sie Gelegenheit hat, wieder zu wachsen. Darauf beruht auch die jüngste Zulassungserweiterung von Blinatumomab für Kinder mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv ihrer Leukämieerkrankung: Wurde die Wirksamkeit der Induktionschemotherapie mit nur zwei weiteren Zyklen Chemotherapie, gefolgt von einem Zyklus Blinatumomab, konsolidiert, verbesserte dies im Vergleich zu drei konsolidierenden Chemotherapiezyklen ohne Blinatumomab das leukämiefreie 2-Jahres-Überleben um mehr als das Doppelte von 27,1% auf 66,2%.

Sehr ermutigend sind auch Ergebnisse klinischer Studien mit verschiedenen BiTE®-Molekülen, die mit ihrem jeweiligen Krebsbindungsarm nicht wie Blinatumomab an CD19 auf Leukämiezellen andocken, sondern an geeignete Strukturen (z.B. DLL3 oder PSMA) auf der Oberfläche von Krebszellen bei sogenannten soliden Tumoren wie Lungen- oder Prostatakrebs. Diese klinischen Ergebnisse aus jüngerer Zeit bestätigen, dass das BiTE®-Prinzip nicht nur bei hämatologischen Krebserkrankungen, wie der Leukämie, sondern auch bei verschiedenen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium als Monotherapie potent wirksam ist.

Um dem Ziel entscheidend näher zu kommen, dass möglichst niemand mehr an Krebs sterben muss, wird das BiTE®-Wirkprinzip aber auch bei den soliden Tumoren konsequent dort zum Einsatz kommen müssen, wo es an kriegsentscheidender Stelle seine größte Stärke haben dürfte: Nämlich die Saat des meist tödlichen metastatischen Rückfalls der Krebserkrankung im Körper aufzuspüren und zu vernichten, bevor aus dieser Saat Metastasen wachsen, d.h. die Metastasen mit Heilungsabsicht zu verhindern, statt sie später ohne echte Heilungschance zu behandeln.

\*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text fallweise auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet. Alle Bezeichnungen gelten für alle Geschlechter.