



Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Forschung, Technologie  
und Raumfahrt

## **Zuwendungsempfänger**

Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Humanbiologie und Bioimaging

Prof. Heinrich Leonhardt

## **Thema der Förderung**

*Wirkstofftransport: Eliminierung von leukämischen Stammzellen zur Behandlung von Leukämien durch RTK-spezifische ADCs (RTK-P5-ADC)*

## **Verantwortliche**

Prof. Heinrich Leonhardt

## **Förderkennzeichen**

16GW0358

## Kurzbericht

Antikörper-Wirkstoffkonjugate (engl. antibody drug conjugates, ADCs) erlauben eine Behandlung mit höherer Selektivität und Spezifität gegenüber Chemotherapeutika und verringern dadurch sowohl Risiko und Stärke der Nebenwirkungen. ADCs werden vor allem im Bereich der Krebstherapie eingesetzt mit dem Ziel die Chancen einer erfolgreichen Therapie für den Patienten zu erhöhen und adverse Effekte zu minimieren.

Das Projekt RTK-P5-ADC ist im Bereich der Therapie von Akuter Myeloider Leukämie (AML) angesiedelt. Ziel des Projektes war die Entwicklung eines neuen ADCs gegen das Protein LT3 feline McDonough-like sarcoma tyrosine kinase 3 (FLT3). Ein besonderer Fokus des Projekts lag hierbei auf dem Targeting von Krebsstammzellen, die sich häufig als wenig sensitiv gegenüber Behandlung mit Chemotherapeutika und vielen bereits zugelassenen ADCs erweisen. Zu diesem Zweck beteiligten sich Forscher aus der Akademie und Industrie, insbesondere der LMU München, des LMU Universitätsklinikums München, der TU Berlin, des FMP Berlin, des Helmholtz Zentrums München und der Tubulis GmbH unter Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.

Aufbauend auf vorangegangenen Forschungsarbeiten wurde ein bereits identifizierter Antikörper mit vielversprechenden therapeutischen Eigenschaften erfolgreich humanisiert um das therapeutische Potenzial weiter zu verbessern (WP1, LMU München und LMU Universitätsklinikum München). Die Humanisierung reduziert die Immunogenität des Antikörpermoleküls und reduziert somit das Risiko einer Immunreaktion des Patienten gegen das Therapeutikum selbst. Sie ist somit essentiell für die Entwicklung moderner Antikörpertherapeutika in der Humanmedizin. Die aus der Humanisierung entstandene Vielzahl an neuen Kandidaten wurden eingehend charakterisiert und ein Leadkandidat für die weiterführenden Arbeitspakete ausgewählt.

Zeitgleich wurde an der TU Berlin und am FMP Berlin an der Etablierung von Phalloidin als neue Payloadklasse für ADCs gearbeitet (WP2). Hierzu wurden basierend auf dem natürlichen Phalloidinmolekül eine Vielzahl an Derivaten hergestellt. Für einige dieser Derivate konnte die inhibitorische Wirkung auf die Aktinpolymerisierung *in vitro* gezeigt werden. Obwohl die Synthese von ADCs durch P5-Chemie auf Basis des in WP1 ausgewählten Leadkandidaten mit den in WP2 entwickelten Phalloidinderivaten erfolgreich durchgeführt wurde, zeigten diese ADCs keine Wirkung in Zellversuchen.

Für die Erprobung des humanisierten Antikörpers als ADC und dessen Wirkung auf leukämische Stammzellen wurden daher für die weiteren Arbeitspakete die kommerziell erhältlichen Wirkstoffe Monomethyl auristatin F (MMAF) und Duocarmycin verwendet (WP3 + WP4; LMU München, LMU Universitätsklinikum München, Helmholtz Zentrum München, FMP Berlin und Tubulis GmbH). Diese Wirkstoffe wurden ausgewählt, da nach aktuell vorherrschender wissenschaftlicher Meinung Toxine, die sich gegen Tubulin richten (z.B. MMAF), weniger effektiv gegen Krebsstammzellen sind als Toxine, die die DNA angreifen (z.B. Ducarmycin), direkte Vergleichsstudien zwischen diesen Wirkstoffklassen standen jedoch bislang aus. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass Duocarmycin-Konjugate in der Tat eine höhere Effektivität gegenüber leukämischen Stammzellen aufweist. Im Gegensatz zur vorherrschenden wissenschaftlichen Meinung waren jedoch ebenso MMAF-Konjugate grundsätzlich in der Lage, Krebsstammzellen abzutöten. Die Ergebnisse der Studie wurden im Fachjournal *Leukemia* veröffentlicht (M. Able *et al*, Effective eradication of acute myeloid leukemia stem cells with FLT3-directed antibody-drug conjugates, *Leukemia* **2025**) sowie auf internationalen Konferenzen präsentiert.

Innerhalb dieses Projektes wurde Phalloidin derivatisiert und somit der Konjugation an andere Biomoleküle zugänglich gemacht, sowie ein neuer anti-FLT3 Antikörper humanisiert und anhand dieses Antikörpers die Effektivität zweier verschiedener Wirkstoffklassen zur Therapie von AML untersucht. Insbesondere konnte ein vielversprechender Ansatz zur Abtötung von leukämischen Stammzellen gefunden werden. Damit stellen diese Ergebnisse einen wichtigen Baustein zum Verständnis moderner Krebstherapie dar und öffnen die Tür für weitergehende Studien zur Entwicklung einer zielgerichteten, effektiven Krebstherapie.

---

Prof. Dr. Heinrich Leonhardt