

## INNOVATIVE PERSONALISIERTE DIAGNOSTIK ZUR ÜBERWINDUNG SCHWERER NEBENWIRKUNGEN VON PROTEINTHERAPEUTIKA



**Projektträger:**

IMC Hochschule für Angewandte Wissenschaften Krems

**Wissenschaftliche Leitung:**

Peter Allacher

**Weitere beteiligte Einrichtungen:**

Universitätsklinikum St.Pölten

**Forschungsfeld:**

Immunologie

**Förderinstrument:** Projekte Grundlagenforschung

**Projekt-ID:** LS16-008

**Projektbeginn:** 01. September 2017

**Projektende:** folgt

**Laufzeit:** 36 Monate / beendet

**Fördersumme:** € 279.000,00

**Kurzzusammenfassung:**

Therapeutische Proteine spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung einer Reihe schwerer Erkrankungen, wie Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Metabolische Erkrankungen oder Blutgerinnungsstörungen. Der Markt für therapeutische Proteinen betrug fast \$174.7 Milliarden im Jahr 2015 und wird etwa \$ 248.7 Milliarden im Jahr 2020 erreichen.

Die meisten therapeutischen Proteine haben eine geringe intrinsische Toxizität und zeichnen sich durch gute therapeutische Wirksamkeit aus. Ein wesentliches Problem für die Aufrechterhaltung von Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapeutika sind aber ungewollte Immunreaktionen, die einige Patienten, die mit therapeutischen Proteinen behandelt werden, entwickeln. Ungewollte Immunreaktionen, insbesondere spezifische Antikörper, können Therapeutika unwirksam machen oder schwere Nebenwirkungen verursachen, wie beispielsweise anaphylaktische Reaktionen oder Autoimmunpathologien. Gegenwärtig gibt es keine diagnostischen Methoden, um die Entwicklung dieser pathologischen Antikörper in Patienten vorherzusagen. Die frühzeitige Diagnose von Antikörpern, die sich noch im Stadium der Entwicklung befinden, würde eine frühe therapeutische Immunintervention ermöglichen, die die Entwicklung pathologischer Antikörper verhindert. Ein prominentes Beispiel für pathologische Antikörper gegen therapeutische Proteine sind neutralisierende Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII), die sich im Verlauf der Behandlung von Hämophilie A Patienten mit FVIII Produkten entwickeln. Die Antikörper heben die biologische Aktivität der FVIII Produkte auf und können schwere Blutungskomplikationen verursachen.

Im vorliegenden Projektantrag schlagen wir grundlegende Forschungsarbeiten vor, mit denen eine wichtige Wissenslücke im gegenwärtigen Verständnis der Eigenschaften und der Entwicklung pathologischer Antikörper gegen FVIII in Patienten mit schwerer Hämophilie A geschlossen werden könnte. Wir wollen neuartige Daten generieren zum zeitlichen Verlauf der frühen Antikörperentwicklung, insbesondere zum Zusammenhang von Epitopspezifität (Protein epitope versus Kohlenhydrat epitope), Affinität, Isotype/IgG Subklasse und funktionaler Aktivität der Antikörper, die sich in Patienten entwickeln, die FVIII Produkte erhalten. Die einmalige Möglichkeit, Grundlagenforschung und Probenanalyse aus einer

klinischen Studie miteinander zu verbinden, eröffnet uns die Möglichkeit, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung direkt in einer klinischen Anwendung zu testen. Die Ergebnisse dieses Projekts werden die wissenschaftliche Basis für die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren bilden, beispielsweise für die Entwicklung eines FVIII-spezifischen Mikroarrays. Neue Verfahren für die frühe Diagnostik werden Klinikern helfen, die Entwicklung ungewollter Immunreaktionen gegen FVIII patienten-spezifisch zu beurteilen und daraufhin personalisierte Behandlungsmöglichkeiten einzusetzen, die die Wirksamkeit gegenwärtiger Therapien verbessern.

**Schlüsselbegriffe:**

Diagnostics