
**CD7-basierte Antikörpertherapien für die
Behandlung der T-Zell Akuten Lymphatischen
Leukämie (T-ALL)**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Carina Lynn Gehlert

Kiel 2023

Erstgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Matthias Peipp
Zweitgutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Regina Scherließ
Tag der Disputation: 22. Mai 2023

Zusammenfassung

Krebserkrankungen des lymphatischen und blutbildenden Systems werden als hämatologische Neoplasien zusammengefasst und werden in die Lymphome bzw. Leukämien untergliedert. Die Akute Lymphatische Leukämie der T-Zell-Reihe (T-ALL) ist durch maligne, entartete unreife hämatopoetische Zellen, die charakteristische Merkmale normaler T-Lymphozyten auf der Zelloberfläche aufweisen und das Knochenmark infiltrieren, gekennzeichnet. Die Behandlung der Patientinnen/Patienten sieht derzeit klassische Therapien, wie Chemotherapie oder Stammzelltransplantation vor. Jedoch stellen teils schwere Nebenwirkungen, schlechte Ansprechraten älterer Patientinnen/Patienten und das Auftreten von Rezidiven klinische Herausforderungen dar und begründen die geringe 5-Jahres-Überlebensrate. Zielgerichtete Behandlungsoptionen wie antikörperbasierte Immuntherapien, die durch die antigenspezifische Wirksamkeit häufig mit weniger Nebenwirkungen verbunden sind, haben die Therapie verschiedenster hämatologischer Neoplasien in den vergangenen Jahrzehnten revolutioniert. Für die T-ALL sind aktuell keine zielgerichteten immuntherapeutischen Behandlungsstrategien zugelassen. Aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten der T-ALL, besonders bei rezidivierenden Erkrankungen, ist die Entwicklung monoklonaler Antikörper oder anderer antikörperbasierter Immuntherapien zur Behandlung von T-ALL-Patientinnen/Patienten dringend notwendig. Ein attraktives Zielantigen für eine Immuntherapie bei der T-ALL ist das Oberflächenprotein CD7. CD7 wird auf malignen Zellen aller T-ALL Subtypen, einschließlich der *early T-cell precursor* (ETP)-ALL, exprimiert und weist nur eine moderate Expression auf gesunden T- und Natürlichen Killer (NK)-Zellen auf. Sowohl CD7-negative T-Zellen im peripheren Blut als auch antigenegative hämatopoetische Stammzellen könnten den Erhalt immunologischer Funktionen nach einer CD7-gerichteten Therapie gewährleisten. Verschiedene CD7-basierte Immuntherapien zeigten in präklinischen und klinischen Phase I-Studien bereits eine effektive antitumorale Wirksamkeit. Dabei wiesen CD7-Antikörper, CD7-Immunkonjugate als auch CD7-gerichtete CAR-T-Zellen spezifische therapeutische Effekte auf. Die Optimierung antikörperbasierter Therapien sowie die Entwicklung neuer Strategien zur Verbesserung des klinischen Potentials CD7-gerichteter Immuntherapien stellt einen vielversprechenden Ansatz für die Behandlung der T-ALL dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene CD7-Antikörpervarianten hergestellt und charakterisiert. Dabei wurde gezeigt, dass die CD7-Antikörper über verschiedene Effektorfunktionen eine effektive antitumorale Wirkung gegen T-ALL-Zellen *in vitro* und *in vivo* induzieren und eventuell eine neue Therapieoption für Patientinnen/Patienten der T-ALL darstellen könnten.

Summary

Cancers of the lymphatic and hematopoietic systems are grouped together as hematologic neoplasms and are subdivided into lymphomas and leukaemia's, respectively. T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL) is characterized by infiltration of malignant immature hematopoietic cells in the bone marrow, which express characteristic T-cell markers on the cell surface. The therapy of patients currently provides a chemotherapy or a stem cell transplantation. Often severe side effects and poor response rates of adult patients as well as the occurrence of relapses present a clinical challenge and justify the low five-year survival rate. More efficient and often less aggressive targeted treatment options like antibody-based immunotherapies revolutionized the therapy of various hematologic neoplasms in the last decades. However, currently no immunotherapy is approved for the therapy of T-ALL patients. To improve treatment options of T-ALL patients, especially for relapsed diseases, the development of monoclonal antibodies or other antibody-based immunotherapies is urgently required. CD7 represents an attractive target antigen, due to its high expression on malignant cells of all T-ALL subtypes including early T-cell precursor (ETP)-ALL and its moderate expression rate on healthy T and natural killer (NK) cells. The CD7-negative subpopulation of normal T cells in the peripheral blood and antigen negative hematopoietic stem cells could ensure the maintenance of immunological functions after a CD7-directed treatment. Several CD7-based immunotherapies exhibit an effective antitumor activity in preclinical and phase-I clinical studies. Thereby CD7-targeting monoclonal antibodies, immunoconjugates or CAR T cells displayed specific therapeutic efficiency. The optimization of antibody-based therapies as well as the development of new strategies to improve the clinical potential of CD7-directed immunotherapies represents a promising approach for the treatment of T-ALL patients. Based on these findings, the aim of the present study was to develop and characterize different CD7 antibody variants for the therapy of T-ALL. In this process it was demonstrated that the CD7 antibodies induced effective antitumor activity against T-ALL cells *in vitro* and *in vivo* and could possibly represent a novel therapeutic option for T-ALL patients.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Carina Lynn Gehlert, geboren am 14.11.1993 in Kiel, die hier vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und alle verwendeten Quellen und Hilfsmittel angegeben zu haben. Weiterhin versichere ich, dass die vorliegende Arbeit nie in dieser oder anderer Form im Rahmen eines früheren Promotionsverfahrens vorgelegen hat.

Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Ein akademischer Grad wurde mir nicht entzogen.

Ort, Datum

Carina Lynn Gehlert