

Systemischer Lupus erythematoses: Biologische Wirkung von Iberdomid

Lipsky PE et al. Biological impact of iberdomide in patients with active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 1136–1142

Systemischen Lupus erythematoses (SLE) wird durch Gene der Immunresponse-Signalwege und dem Major Histocompatibility Complex Klasse I und II beeinflusst. Iberdomid ist ein hochaffiner Cereblon-Ligand, der den proteasomalen Abbau der Transkriptionsfaktoren Ikaros (IKZF1) und Aiolos (IKZF3) fördert. P. E. Lipsky und Kollegen untersuchten nun die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von oral verabreichtem Iberdomid bei Patienten mit SLE.

Im Rahmen der vorliegenden Phase-2b-Studie wurden Erwachsene mit Autoantikörperpositivem SLE in vier Gruppen randomisiert und anschließend je nach Gruppenzugehörigkeit mit Placebo (N = 83) oder einmal täglich 0,15mg (N = 42), 0,3mg (N = 82) oder 0,45mg (N = 81) Iberdomid behandelt. Die pharmakodynamischen Veränderungen der Leukozyten im Vollblut wurden anhand von Durchflusszytometrie und die regulatorischen T-Zellen (Tregs) durch ein epigenetisches Assay untersucht. Die Bestimmung der Zytokine im Plasma erfolgte mittels ultrasensitivem Zytokin-Assay und die Genexpression wurde durch Modular Immune Profiling erfasst.

Iberdomid zeigte eine lineare Pharmakokinetik. Leukozyten und Zytokine wurden in Abhängigkeit der verabreichten Iberdomiddosis moduliert. Im Vergleich zum Placebo waren unter der Behandlung mit 0,45mg Iberdomid die B-Zellen, inklusive den CD268 (TNFRSF13C) exprimierenden Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen, in Woche 24 signifikant reduziert (–58,3 % bzw. –73,9%; $P < 0,001$). Im Gegensatz dazu waren sowohl der Spiegel von Tregs als auch von Interleukin 2 (IL-2) deutlich angestiegen (+104,9 % bzw. +144,1 %). Die entsprechenden IL-2-Werte der Patienten unter 0,45mg bzw. 0,3mg Iberdomid betrugen +91,7 % und +75,2 %.

Durch Iberdomid wurde die Expression der Genmodule, die das Typ-I-Interferon (IFN) repräsentieren, sowie die Gensignatur des Ikaros eQTL Typ-1-IFN und die Aktivität der B-Zell-Signalwege reduziert und die Expression der Ikaros- und Aiolos-Gene gesteigert. Hier bestand ein dosisabhängiger Zusammenhang bei den Genmodulen der B-Zellen, jedoch nicht bei den Typ-I-IFN-Modulen.

Patienten, die zu Studienbeginn eine höhere Genexpression von Aiolos und Typ-1-IFN aufwiesen, zeigten eine stärkere SRI-4-Response. Bei ausschließlicher Betrachtung einer Subpopulation von Patienten mit der höchsten Expression der Typ-I-IFN-Signatur (Ausgangswert Typ-I-IFN-Gensignatur $> 0,615$) in der 0,45mg Iberdomid-Gruppe, konnte für diese in Woche 24 ein Unterschied in der SRI-4-Response von 54 % im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden.

Über diese klinische Wirksamkeit von Iberdomid war bereits zuvor bei Patienten mit hohen Ausgangswerten der *IKZF3*-Expression und Typ-I-IFN-Signatur berichtet worden. Dies konnte somit in der aktuellen Studie bei Patienten mit besonders hohen Werten der IFN-Signatur bestätigt werden. Iberdomid reduzierte die Typ-I-IFN-Gensignatur jedoch ausschließlich bei Patienten mit einer hohen Expression bei Studienbeginn (–81,5 %; $P < 0,001$), reduzierte aber andere Gensignaturen bei allen Patienten.

FAZIT

Iberdomid senkte die Aktivität der Typ-I-IFN- und B-Zell-Signalwege signifikant und führte zu einem Anstieg von IL-2 und Tregs, was auf eine selektive Wiederherstellung des Gleichgewichts der Immunanomalien bei SLE hindeutet. Die klinische Wirksamkeit korrespondierte mit der Reduzierung der Typ-I-IFN-Gensignatur. Die Möglichkeit, auf molekularer Grundlage mögliche Biomarker für eine Iberdomid-Response zu identifizieren, sollte, nach Meinung der Autoren, Gegenstand weiterer Studien sein.

Britta Brudermanns, Köln