

CAR-T-ZELL-THERAPIE

HOFFNUNGSTRÄGER IM KAMPF GEGEN KREBS



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Richard Greil
Facharzt für Innere Medizin,
Uniklinikum Salzburg, Salzburg
Cancer Research Institute

Eine personalisierte, zielgerichtete Behandlung mit genetisch veränderten T-Zellen – sogenannten CART-Zellen – soll ein zentrales Problem der Krebstherapie lösen: Die Bekämpfung von Krebszellen, die für das Immunsystem unsichtbar sind.

Immunzellen haben die Aufgabe, für den Körper fremde Strukturen und Zellen zu bekämpfen. Als körpereigene „Polizei“ erkennen sie Infektionserreger und wehren diese ab. Krebszellen entstehen durch meist erworbene Veränderungen des Erbguts (Mutationen), was zur Produktion von Eiweißmolekülen in diesen Zellen führt, die das Immunsystem noch nie zuvor gesehen hat. Es erkennt diese als fremd, das löst eine Immunreaktion gegen die Tumorzellen aus.

ZERSTÖRERISCHE ABWEHRKRÄFTE

Die hohe Zerstörungskraft des Immunsystems bedingt aber, dass Aktivierungen des Immunsystems nur unter bestimmten, streng regulierten Bedingungen erfolgen können, damit körpereigene Organe durch eine fehlgeleitete Immunreaktion nicht beschädigt werden. Tatsächlich können im Zuge von Infektionen lebensgefährliche, überschießende Immunaktivierungen erfolgen, wie dies auch bei Autoimmunreaktionen der Fall sein kann. Das Immunsystem verfügt daher über sehr selektive Begrenzungs- und Selbstkontrollmechanismen. Diese werden von Tumorzellen „entführt“ und zur Stilllegung der Immunreaktion gegen den Tumor verwendet. CART-Zellen werden nun genetisch so verändert, dass sie mehrere dieser Unterdrückungsmechanismen durch den Tumor überwinden können. Mit einem speziellen Sensor – dem Chimeric Antigen Rezeptor (CAR) – können sie Tumorzellen erkennen.

IMMUNZELLEN AUSSTATTEN

Beim CAR handelt es sich um ein künstliches Molekül. Damit es wirken kann, muss es Teil des Immunsystems werden: Zunächst werden die eigenen Immunzellen (T-Zellen) aus dem Blut des Patienten entnommen. Sie sollen die Krebszellen zerstören. Dazu benötigt man jedoch eine ganze Armee an T-Zellen – bis zu 100 Millionen. Deshalb werden die entnommenen T-Zellen im Labor vermehrt. Diese sind allerdings noch „blind“ – sie könnten Krebszellen weder erkennen noch bekämpfen. Um sie einsatzfähig zu machen, müssen sie mit zusätzlicher genetischer Information ausgestattet werden. Dazu wird ein Stück künstlich hergestellte DNA – ein Molekül – in die T-Zellen eingeschleust. Darauf ist ein spezieller Bauplan gespeichert, anhand dessen die T-Zelle einen Sensor herstellen kann – den CAR. Erst mit ihm können T-Zellen die Krebszellen im Blut erkennen und vernichten. Die

Immunzellen werden künstlich zur Krebsbekämpfung „abgerichtet“ – die neue „Waffe“ gegen den Krebs ist jetzt sozusagen „scharf“. Eine einzige solche T-Zelle kann nun eine Vielzahl von Tumorzellen zerstören und so den Körper vom Krebs

befreien. Diese Form der Gentherapie ist bei Krebsarten am weitesten entwickelt, die sich aus einer anderen Form von Abwehrzellen, den B-Zellen, entwickelt haben. Dazu gehören u.a. Untergruppen der ALL (akute lymphatische Leukämie), B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome oder das Multiple Myelom.

Eine einzige „scharfe“ T-Zelle ist in der Lage, eine Vielzahl an Krebszellen zu zerstören.

GEGEN WELCHE TUMOREN WIRKEN CAR-T-ZELLEN?

Bislang konnten erst für einige wenige Krebsarten geeignete Oberflächenmerkmale identifiziert werden, an denen die CARs angreifen können. In Europa sind zwei Präparate zur Therapie von weit fortgeschrittenen Tumoren des blutbildenden Systems (B-Zell-Erkrankungen) zugelassen:

Akute lymphatische Leukämie: Refraktäre oder rezidivierende akute lymphatische Leukämie (ALL) bei Kindern und Erwachsenen

B-Zell-Leukämie: Mehrfach vorbehandeltes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) bei Erwachsenen; mehrfach vorbehandeltes primäres mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). Die Entwicklung der für die jeweilige Krebsart maßgeschneiderten Sensoren steht noch vor großen Herausforderungen. Solide Tumoren (Krebsarten mit festem Platz im Körper) können mittels CART-Zell-Therapie nicht erfolgreich behandelt werden.

WELCHE NEBENWIRKUNGEN GIBT ES?

Wie jede Krebstherapie kann auch die CAR-T-Zell-Therapie zu Nebenwirkungen führen. Zu den häufigsten zählt das sogenannte Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS; engl.: cytokine-release syndrome) bzw. der Zytokin-Sturm. Dabei kommt es im Immunsystem zu einer so starken Reaktion, dass sich eine Entzündung im gesamten Körper ausbreitet. Dabei können u.a. Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden und Hautausschläge sowie neurologische Symptome auftreten.

Man vermutet, dass die Beschwerden durch den massiven Zerfall der Krebszellen entstehen, wodurch große Mengen an Zytokinen im Körper freigesetzt werden, die bei immunologischen Reaktionen und

Entzündungsprozessen mitwirken. Experten sind jedoch zuversichtlich, dass die nächste Generation der CAR-T-Zell-Therapie besser verträglich wird. Ein erprobtes Medikament gegen den Zytokin-Sturm kommt bereits zum Einsatz. Ein weiteres Problem, das sich der neuen Gentherapie entgegenstellt, sind die Kosten. Zwar kön-

nen Krebspatienten mit ihren eigenen, genetisch veränderten Immunzellen behandelt werden, dafür müssen jedoch für jeden Patienten eigene CAR-T-Zellen im Labor gebildet werden. Um diese herzustellen und sie sicher zu verabreichen, ist viel Expertise nötig, die Herstellungskosten sind hoch.

Meilensteine in der Onkologie



Anwendung der Therapie

CAR-T-Zelltherapien werden nur in eigens zertifizierten Zentren Anwendung finden.

CAR-T-ZENTREN



Die Betroffenen

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL)

ist mit einer Inzidenz von 7/100.000 Einwohnern eine der aggressivsten Formen von Lymphdrüsenkrebs. Unbehandelt versterben die Betroffenen meist rasch an der Erkrankung.¹



Die PatientInnen sind bei Diagnose etwa **60–70** Jahre alt.²

Die Menschen leiden unter einer ausgeprägten Anämie, sind anfällig für **Infektionen** oder neigen zu **Blutungen**.³

Etwa zwei Drittel

der PatientInnen können mit einer Erstlinientherapie geheilt werden. Für ungefähr ein Drittel gibt es aber keine kurativen Optionen. Diese PatientInnen haben eine mediane Überlebensrate von nur ca. 6 Monaten und sind dringend auf neue wirksame Therapien angewiesen.⁴



Neue Option CAR-T-Zelltherapie

Die **CAR-T-Zelltherapie** ist eine vollständig personalisierte Behandlungsmethode. PatientInnen werden eigene Abwehrzellen (sog. T-Zellen) entnommen. Diese werden anschließend im Labor gentechnologisch modifiziert und vermehrt. Anschließend werden diese den PatientInnen wieder reinfundiert, um bestimmte Krebszellen im Körper erkennen und gezielt angreifen zu können.



DIE THERAPIE WIRD NUR 1X VERABREICHT.

Referenzen

- 1 Onkopedia, Nov 2018; Dührsen U, Fridrik MA, Schmitz N, et al. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, 15.3.2019
- 2 Br J Cancer. 2011 Nov 22; 105(11):1684–92.
- 3 Hoffloch K, Zeitl F. 2016 Behandlungsstrategie bei Lymphomen im höheren Alter. Internistische Praxis 2016; 56(3): 483–501
- 4 Blood. 2018 Feb 1;131(5):587–588.
- 5 © Marlene Eber

