

CAR-T-Zellen in vivo erzeugt

Im August 2018 erhielten zwei CAR-T-Zelltherapeutika die Marktzulassung der Europäischen Kommission. Sie bieten bestimmten Leukämiepatienten, bei denen andere Therapien versagt haben, wirksame Therapieoptionen. Die Herstellung der CAR-Zelltherapeutika, die aus genetisch veränderten Immunzellen des Patienten bestehen, ist allerdings aufwendig: Die Zellen werden dem Patienten entnommen, genetisch zu CAR-T-Zellen verändert, vermehrt und demselben Patienten reinfundiert. Forschern des Paul-Ehrlich-Instituts ist es im Tierversuch gelungen, CAR-T-Zellen direkt im Organismus zu erzeugen. Über die Forschungsergebnisse berichtet EMBO Molecular Medicine in seiner Online-Ausgabe vom 17.09.2018.

Krebszellen entkommen dem Immunsystem oft unerkannt. Dies zu ändern und die Immunzellen des Patienten gegen die eigenen Krebszellen auszurichten, ist eine neue Form der Krebstherapie. Zu diesen Immuntherapien gegen Krebs gehören sogenannte CAR-T-Zellen. Hierbei werden dem Patienten bestimmte Immunzellen (T-Zellen) entnommen, außerhalb des Körpers gentechnisch mit einem chimären (synthetischen) Antigenrezeptor (CAR) versehen, vermehrt und dem Patienten zurückgegeben. Der Antigenrezeptor passt genau zu bestimmten Oberflächenstrukturen, bei den o.g. zugelassenen Arzneimitteln zum CD19-positiven Antigen auf den Krebszellen. Durch das Bestücken mit dem chimären Antigenrezeptor wird es den Immunzellen jetzt möglich, die Krebszellen zu erkennen und abzutöten.

Diese Therapie hat bei bestimmten Leukämiepatienten bereits zum Verschwinden der Krebszellen über einige Jahre geführt, bei denen zuvor herkömmliche Therapien versagt hatten. Die Herstellung dieses Arzneimittels ist allerdings sehr aufwendig: Die Zellen müssen dem Patienten entnommen, außerhalb des Körpers genetisch verändert, dort auch vermehrt und schließlich dem Patienten reinfundiert werden. Zudem können die verschiedenen Prozessschritte des Verfahrens möglicherweise zu unbeabsichtigten Veränderungen der Immunzellen und ihrer Aktivität führen.

Forschern des Paul-Ehrlich-Instituts um Prof. Christian Buchholz, Leiter der Forschungsgruppe „Molekulare Biotechnologie und Gentherapie“ des Paul-Ehrlich-Instituts, ist es im Rahmen eines von der Deutschen Krebshilfe geförderten Forschungsprojekts zusammen mit Kollaborationspartnern gelungen, diese genetische Modifikation humaner T-Zellen in vivo – also direkt im Organismus – vorzunehmen. Entscheidend für diesen Erfolg waren speziell modifizierte lentivirale Vektorpartikel (Genfähren), die das CAR-Gen ausschließlich in die für die Tumorabwehr zuständigen T-Zell-Subtypen übertrugen. Für ihren Nachweis nutzten die Forscher Mäuse, die vorher menschliche Blutzellen erhalten hatten. Eine intravenöse Injektion mit den Vektorpartikeln reichte aus, um so viele CAR-T-Zellen in vivo zu erzeugen, dass sie im Blut und in Lymphorganen der Tiere nachweisbar waren. Diese in vivo erzeugten CAR-T-Zellen vermehrten sich zudem wie gewünscht bei Kontakt mit dem Antigen und eliminierten CD19-positive Zellen. Wie in der klinischen Anwendung von CAR-T-Zellen beobachtet, kam es bei einigen Tieren zu einem Zytokinsturm und zu neurologischen Ausfällen.

Dies ist der erste Nachweis – Proof of Concept –, dass sich gezielt humane zytotoxische T-Zellen in vivo zu CAR-T-Zellen reprogrammieren lassen und die gewünschten Zielzellen abtöten können.

Die Konsequenzen dieses Ergebnisses sind vielfältig: Das beschriebene Tiermodell wird die

Erforschung der Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie erleichtern. Die Technologie der genetischen in-vivo-Modifikation von T-Zellen kann auch in anderen Feldern der Immuntherapie verwendet werden und schließlich bilden die Resultate die Grundlage dafür, die CAR-T-Zelltherapie von einer individualisierten in eine universell anwendbare Therapieform überführen zu können. Letzteres könnte die Wirtschaftlichkeit der Therapie enorm verbessern, wird aber zuvor noch eine Reihe weiterer präklinischer Untersuchungen benötigen.

Das Paul-Ehrlich-Institut in Langen bei Frankfurt am Main ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel eine Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Es erforscht, bewertet und lässt biomedizinische Human-Arzneimittel und immunologische Tierarzneimittel zu und ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen sowie die Pharmakovigilanz - Erfassung und Bewertung möglicher Nebenwirkungen - zuständig.

Die staatliche Chargenprüfung, wissenschaftliche Beratung/Scientific Advice und Inspektionen gehören zu den weiteren Aufgaben des Instituts. Unverzichtbare Basis für die vielseitigen Aufgaben ist die eigene experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin und der Lebenswissenschaften.

Das Paul-Ehrlich-Institut mit seinen rund 800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern nimmt zudem Beratungsfunktionen im nationalen (Bundesregierung, Länder) und internationalen Umfeld (Weltgesundheitsorganisation, Europäische Arzneimittelbehörde, Europäische Kommission, Europarat und andere) wahr.

Originalpublikation:

Pfeiffer A, Thalheimer FB, Hartmann S, Frank AM, Bender RR, Danisch S, Costa C, Wels WS, Modlich U, Stripecke R, Verhoeyen E, Buchholz CJ (2018): In vivo generation of human CD19-CAR T cells results in B cell depletion and signs of cytokine release syndrome. EMBO Mol Med Sep 17 [Epub ahead of print].
DOI: 10.15252/emmm.201809158