

Neue Forschungsergebnisse – Sicherheit von kurzzeitig kultivierten CAR-T-Zellen in der Krebsimmuntherapie

Kurzzeitig kultivierte, individualisierte CAR-T-Zellen könnten zukünftig eine Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit Blutkrebs bieten. Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts hat mit Maus- und Zellmodellen gezeigt, dass diese neuen Zellen ein höheres Risiko für das Zytokinfreisetzungssyndrom bergen als herkömmliche CAR-T-Zellen. Restbestandteile von Vektorpartikeln an den CAR-T-Zellen verursachen die Zytokinfreisetzung. Sie ist unabhängig von Tumorzellen. Die Sicherheit dieser innovativen Behandlung muss sorgfältig geprüft werden, um Risiken für Patientinnen und Patienten zu minimieren. Über die Ergebnisse berichtet EMBO Molecular Medicine in der Ausgabe vom 21.03.2024.

Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen – kurz CAR-T-Zellen genannt – sind Immunzellen (T-Zellen), die dem Körper entnommen und außerhalb des Körpers im Labor mithilfe von Transportvehikeln für die zu übertragenden Gene (Vektoren) genetisch gezielt verändert werden. Nach Rückgabe in die Patientin bzw. in den Patienten können diese CAR-T-Zellen gezielt Zellen mit definierten Antigenen ansteuern und abtöten. Solche CAR-T-Zellen bieten Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Formen von Blutkrebs (B-Zell-Leukämien und Lymphome), die auf andere Therapien nicht angesprochen haben. Dabei wurden teilweise beeindruckende Behandlungsergebnisse erzielt.

Langwierige Herstellung der CAR-T-Zellen verhindert zeitnahe Behandlung

Ein Problem bei der Anwendung dieser Technologie ist jedoch die komplexe und langwierige Herstellung der Zellen, die eine zeitnahe Behandlung der Betroffenen verhindert. Aus diesem Grund wurde eine neue Strategie entwickelt, bei der die T-Zellen der Patientinnen und Patienten sehr bald nach der Zugabe von Vektorpartikeln, welche den chimären Antigenrezeptor (CAR) übertragen, zurückgegeben werden. Diese kurzzeitig kultivierten CAR-T-Zellen sind zwar schneller verfügbar, doch ist ihre Sicherheit bislang unzureichend getestet. So fehlten bisher insbesondere präklinische Modelle, die es möglich machen, das Risiko des Auftretens eines Zytokinfreisetzungssyndroms (cytokine release syndrome, CRS) vorherzusagen. CRS ist eine gefürchtete potenziell lebensbedrohliche Komplikation der CAR-T-Zell-Therapie, bei der große Mengen von Botenstoffen des Immunsystems freigesetzt werden, die zu einer Entgleisung des Immunsystems führen können.

Testsysteme zur Bewertung der Sicherheit neu entwickelter CAR-T-Zelltherapien

Ein Forschungsteam um apl. Prof. Dr. Christian Buchholz, Leiter der Forschungsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie des Paul-Ehrlich-Instituts, hat dieses Problem adressiert. Mit einem leicht zugänglichen Mausmodell und einem zellbasierten Test haben die Forschenden nachgewiesen, dass kurzzeitig kultivierte CAR-T-Zellen im Vergleich zu konventionellen CAR-T-Zellen ein signifikant höheres Risiko für die Induktion des Zytokinfreisetzungssyndroms aufweisen. Zudem hat ihre Studie gezeigt, dass die Freisetzung von Zytokinen, die für CRS relevant sind, unabhängig von der Anwesenheit von Tumorzellen erfolgt. Vielmehr konnten Restkomponenten der lentiviralen Vektorpartikel auf der Oberfläche der kurzzeitig kultivierten CAR-T-Zellen als ursächlich identifiziert werden.

Die Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit, die Induktion von CRS nach der klinischen Anwendung von kurzzeitig kultivierten CAR-T-Zellen besonders zu beachten und bieten zugleich direkte Testsysteme zu ihrer Risikobewertung vor einer klinischen Anwendung. Die rasche Herstellung und Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen ist ein wichtiges Ziel, um mehr Patientinnen und Patienten Zugang zu dieser potenziell lebensrettenden Behandlung zu ermöglichen. Die hier beschriebenen Testsysteme können dazu beitragen, Betroffenen diese Behandlungsoption ohne unverhältnismäßige Risiken zugänglich zu machen.

Originalpublikation:

Jamali A, Naphang H, Braun A, Adabi E, Thalheimer FB, Buchholz CJ (2024): Early induction of cytokine release syndrome by rapidly generated CAR T cells in preclinical models.

EMBO Mol Med Mar 21 [Epub ahead of print].

DOI: <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00055-9>