

Neue Strategie für sicherere CAR-T-Zell-Therapie bei Lymphdrüsenkrebs entwickelt

Kölner Wissenschaftler*innen haben im Labor ein Verfahren entwickelt, das bei Lymphdrüsenkrebs die betroffenen Zellen effektiv bekämpft, gesunde Immunzellen aber nicht schädigt, was bei vergleichbaren Therapien oft der Fall ist / Veröffentlichung in „Cell Reports Medicine“

In der Behandlung von aggressiven Lymphomen, oft Lymphdrüsenkrebs genannt, und Blutkrebs (Leukämie) kommen immer häufiger sogenannte chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) zum Einsatz. Für diese Therapie werden Patientinnen und Patienten Immunzellen entnommen und durch gentechnische Verfahren auf die Erkennung von Proteinen auf den bösartigen Tumorzellen programmiert. Zurück im Körper bekämpfen die CAR-T-Zellen dann die Krebszellen. Aufgrund von zum Teil ausgeprägten Nebenwirkungen erfordert die Therapie außerordentliche Vorsicht und lange Krankenhausaufenthalte. Wissenschaftler*innen der Universitätsmedizin Köln forschen daher an neuen Mechanismen, um die CAR-T-Zell-basierte Immuntherapie wirkungsvoller und sicherer zu gestalten. Das Team um Privatdozent Dr. Markus Chmielewski am Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK) stellt nun eine neue Strategie vor, wie CAR-T-Zell-basierte Immuntherapie wirkungsvoller und sicherer gestaltet werden kann. Die Studie wurde unter „An anti-CD19/CTLA-4 switch improves efficacy and selectivity of CAR T cells targeting CD80/86-upregulated DLBCL“ in der Fachzeitschrift Cell Reports Medicine veröffentlicht.

Vom Patienten ins Labor

Grundlage für diese Strategie ist die Untersuchung von Gewebe an Lymphom erkrankter Patient*innen, die in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln behandelt wurden. Auf den Tumorzellen fand das Forschungsteam vermehrt die Oberflächenproteine CD80 und CD86. Eine so hohe Anzahl dieser Proteine ist nicht auf gesunden B-Lymphozyten (B-Zellen), den betroffenen Zellen des Immunsystems bei Lymphomen, zu finden. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren CAR-T-Zell-Therapien, die meist nur auf das Oberflächenprotein CD19 abzielen, verwenden die Kölner Forscher*innen nun zwei CAR-Konstrukte mit unterschiedlichen Zielproteinen, die sich gegenseitig ergänzen, um die T-Zellen gegen die Tumorzellen zu aktivieren. CD19 wurde als Ziel für das erste CAR-Konstrukt ausgewählt, weil es auf allen B-Lymphozyten vorkommt. Ein weiteres Ziel ist CD80/CD86, weil es auf den bösartigen B-Lymphozyten vorkommt. Hierzu verwendeten die Forscher*innen eine Bindedomäne, eine Proteinabfolge, die als Schlüssel-Schloss-Prinzip sowohl CD80 als auch CD86 erkennen und binden kann.

Beide CAR-Konstrukte arbeiten als „AND“-switch (UND-Schalter) zusammen, der die CAR-T-Zelle nur dann voll aktiviert und die Zielzelle bekämpfen lässt, wenn beide Oberflächenmarker erkannt werden. Normalen B-Zellen, die nur den CD19 Marker besitzen, wird dadurch kein Schaden zugefügt, was bei den bislang zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien der Fall ist. Somit können die normalen B-Zellen weiterhin ihre wichtige Arbeit als Teil des Immunsystems fortsetzen. Dies gilt auch umgekehrt, wenn nur das zweite CAR-Konstrukt an CD80 oder CD86 binden sollte, aber keine CD19 Bindung vorliegt.

„Unsere CAR-T-Zellen zeigen durch den biologischen „AND“-switch eine differenziertere und länger

anhaltende Stimulation. Sie bekämpfen Krebszellen wirkungsvoller als bereits zugelassene CAR-T-Zell-Ansätze und sind gleichzeitig in der Lage, gesunde B-Lymphozyten und andere CD19-positive Zellen zu verschonen“, fasst Fabian Prinz, Erstautor der Studie und Medizinstudent im Praktischen Jahr, die Ergebnisse zusammen.

Zurück zu den Patienten

Die Ergebnisse wurden im Labor mit Hilfe von Zellkulturen und auch im Tiermodell mit Mäusen erzielt. „Unsere nächsten Schritte für die kommenden Jahre sind klar: Die Vorbereitung einer klinischen Studie und die Erprobung der vorgeschlagenen Strategie bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen“, sagt Chmielewski. Er resümiert: „Der präklinische Erfolg unseres CAR-T-Zell-Ansatzes ist ein Beispiel für die Bedeutung translationaler Forschung, die echte Probleme von Patientinnen und Patienten erkennt, sie in laborwissenschaftliche Fragestellungen übersetzt und Lösungen durch Experimente findet.“

Die Studie wurde unterstützt durch Fördergelder der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereiches (SFB) 1530: Aufklärung und Targeting pathogener Mechanismen bei B-Zell-Neoplasien.

Originalpublikation:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379124000442>