

T-Zellen bestimmen Erfolg von Immuntherapie bei Hirninfektion PML

MHH-Forschende haben Biomarker gefunden, die voraussagen, welche Betroffenen von einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, aber schwerwiegende Gehirninfection. Sie zerstört allmählich das Hirngewebe und führt häufig innerhalb von wenigen Wochen zum Tod. Ausgelöst wird sie vom humanen Polyomavirus 2 - auch bezeichnet als John-Cunningham-(JC-)Virus. Im Kern betrifft PML Menschen mit geschwächten Immunzellen, insbesondere T-Lymphozyten. Eine Behandlungsmöglichkeit ist der Einsatz sogenannter Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI). Diese aus der Krebsmedizin bekannte Therapie schaltet das Immunsystem sozusagen wieder scharf. Die Behandlung ist jedoch nicht immer erfolgreich und kann zudem schwere Nebenwirkungen haben. Welche Patientinnen und Patienten davon profitieren und welche nicht, lässt sich vor einer ICI-Therapie bislang nicht absehen. Ein interdisziplinäres Team der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) um Prof. Dr. Thomas Skripuletz, Oberarzt an der [Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie](#) hat nun Biomarker gefunden, die ein Ansprechen auf die Immuntherapie vorhersagen können. Die Ergebnisse der Studie sind in der Fachzeitschrift „JAMA Neurology“ veröffentlicht worden.

Höhere Ansprechraten, längeres Überleben

In ihrer Studie haben die Forschenden 111 PML-Patientinnen und -Patienten aus 39 Kliniken weltweit ausgewertet, die zwischen 2021 und 2024 mit ICI behandelt wurden. Bei einem Teil der Betroffenen konnten sie vor Therapiebeginn im Blut prüfen, ob dort funktionelle, Virus-spezifische T-Zellen gegen das JC-Virus vorhanden waren oder nicht. Anschließend untersuchten sie beide Gruppen und verglichen unter anderem, wie die Erkrankten auf die ICI-Therapie ansprachen, wieviel Viren sich im Hirnwasser nachweisen ließen, welche Nebenwirkungen die Behandlung hatte und wie lang die Überlebenszeit war. „Wir konnten beobachten, dass PML-Erkrankte mit vor Beginn der Therapie nachweisbaren Virus-spezifischen T-Zellen während und nach der ICI-Behandlung deutlich höhere Ansprechraten, bessere funktionelle Verläufe, niedrigere Viruslasten im Verlauf und eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten“, betont Professor Skripuletz. „Gleichzeitig traten bei ihnen weniger immunvermittelte Nebenwirkungen auf.“

Passgenaue T-Zellen dank Spenderregister alloCELL

Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung, denn die ICI-Therapie ist für die meisten Kliniken weltweit die einzige Behandlungsmöglichkeit bei PML. An der MHH gibt es jedoch noch eine andere Therapieoption. 2021 hatte das Team um Professor Skripuletz einen bahnbrechenden Weg gefunden, um mit Hilfe gespendeter passgenauer Abwehrzellen die Ausbreitung des Virus aufzuhalten. Diese direkt isolierten, sogenannten allogenen DIAVIS-T-Zellen stammen aus dem Blut gesunder Menschen, die oftmals mit dem Virus infiziert waren, ohne Krankheitssymptome zu entwickeln. Sie verfügen über T-Zellen, die JC-Virus-infizierte Zellen als fremd erkennen und eine Immunantwort auslösen. „Bevor wir Virus-spezifische T-Lymphozyten von Spenderinnen und Spendern per Infusion verabreichen, analysieren wir vor einer Therapie jedoch immer, ob bei den Erkrankten noch eigene, gegen das Virus gerichtete T-Zellen im Blut nachweisbar sind“, sagt

Professor Skripuletz. Die meisten Patientinnen und Patienten kommen für die Checkpoint-Inhibitoren jedoch nicht infrage, weil diese Zellen fehlen – hier profitieren sie von der Behandlung mit Spender-T-Zellen.

Im alloCELL-Labor der MHH in Hannover erfolgt die Analyse auf das Vorhandensein der Virus-spezifischen T-Zellen. „Wir finden dank unseres einzigartigen T-Zell-Spenderregisters alloCELL an der MHH immer eine passgenaue T-Zell-Spende, wenn keine eigenen Abwehrzellen nachweisbar sind“, betont Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper, Immunologin am [MHH-Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering](#) und Mitautorin der Studie. Im alloCELL-Register werden nicht nur die Gewebemerkmale der Blutzellen, sondern gleichzeitig die Anzahl spezifischer T-Zellen gegen unterschiedliche Viren gesammelt. Weil das Institut zudem einer der deutschlandweit führenden Hersteller für Virus-spezifische T-Zellen ist, lassen sich geeignete Spenderinnen und Spender schnell auffinden und die T-Zellprodukte innerhalb weniger Tage nach Anfrage für die Behandlung zur Verfügung stellen. „Wir verschicken die T-Zellen in alle möglichen Zentren in Deutschland und auch ins Ausland“, sagt die Immunologin.

Bluttest vor ICI-Therapie empfehlenswert

Gleichwohl spielt die ICI-Therapie weltweit eine bedeutende Rolle. „Unsere Daten liefern erstmals in einer größeren Kohorte Hinweise darauf, dass ein Bluttest auf Virus-spezifische T-Zellen als Biomarker geeignet sein könnte“, stellt Professor Skripuletz fest. Dieser Test kann PML-Erkrankte identifizieren, bei denen Checkpoint-Inhibitoren besonders wahrscheinlich wirksam und besser verträglich sind. „Die Studie unterstreicht die zentrale Rolle der bereits vorhandenen antiviralen Immunität und bestätigt, dass gegen das JC-Virus gerichtete T-Zellen als Leitfaden für klinische Entscheidungen bei dieser seltenen, aber hochrelevanten neuroinfektiösen Erkrankung dienen können.“ Ziel ist es, diese Untersuchung vor Therapiebeginn zum Standard zu machen.

SERVICE:

Die Originalarbeit „Virus-Specific T Cells and Response to Checkpoint Inhibitors in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy“ finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke