

UKE-Wissenschaftler:innen entdecken Mechanismen neurologischer Nebenwirkungen nach CAR-T-Zelltherapie

Wissenschaftler:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) veröffentlichen neueste Erkenntnisse aus klinischer und Grundlagenforschung. Hier einige Hinweise auf aktuelle Publikationen, Studien und andere Forschungsprojekte.

Bei CAR-T-Zellen handelt es sich um eine neuartige Therapie mit genetisch modifizierten Immunzellen, die bei bislang schwer behandelbaren Blutkrebserkrankungen große klinische Erfolge bis hin zur Heilung erzielen kann. Neben der Wirksamkeit kann die Gabe von CAR-T-Zellen jedoch auch zu neuen, zum Teil schweren bis potenziell tödlichen Nebenwirkungen führen, die unter anderem das Nervensystem betreffen. Ein UKE-Wissenschaftler:innenteam aus der Interdisziplinären Klinik für Stammzelltransplantation in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurologie und Intensivmedizin, der II. Medizinischen Klinik sowie dem Institut für Transfusionsmedizin konnte jetzt zeigen, dass die CAR-T-Zellen wahrscheinlich als „Türöffner“ für nicht genetisch modifizierte Immunzellen fungieren, die sich im Nervensystem trotz intensiver Behandlung vermehren und dort die neurologischen Nebenwirkungen verursachen. Ihre Ergebnisse haben die Wissenschaftler:innen im Fachmagazin *Haematologica* veröffentlicht.

„In der frühen Phase der Neurotoxizität beobachteten wir eine deutliche Anreicherung von CAR-T-Zellen im Hirnnervenwasser, dem Liquor. Bei den meisten Patient:innen führte die immunsuppressive Behandlung mit Cortison zum Verschwinden dieser Zellen aus dem Liquor. Bei Patient:innen, die nicht auf die Therapie ansprachen, ging die Zahl der Immunzellen im Liquor zwar auch zurück, aber nicht vollständig“, erläutert Prof. Dr. Francis Ayuk, Leiter des CAR-T-Zell-Programms in der Klinik für Stammzelltransplantation.

Anhand des genetischen Fingerabdrucks der verbliebenen T-Zellen konnten die Wissenschaftler:innen nachweisen, dass bestimmte nicht CAR-T-Zellklone in der Lage waren, sich trotz Behandlung im Liquor zu vermehren und die Neurotoxizität aufrechtzuerhalten. Experimentelle Ansätze, die ein Abschalten der CAR-T-Zellen im Falle schwerer Nebenwirkungen durch eingebaute Notbremsen ermöglichen, würden bei diesen schweren neurologischen Nebenwirkungen den Wissenschaftler:innen zufolge daher wahrscheinlich gar nicht funktionieren. „Hier könnten breiter wirksame, potente und zugleich weniger toxische Medikamente zur Anwendung kommen“, ergänzt Studienleiterin Dr. Carolina Berger aus der Klinik für Stammzelltransplantation.

Literatur: Berger C, Fehse B et. al. Molecular monitoring of T-cell kinetics and migration in severe neurotoxicity after real-world CD19-specific chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Haematologica*. 2022.

DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281110>