

## Weiterentwickelte T-Zell-Therapie zeigt vielversprechende Heilungschancen für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie

**Datum:** 12.03.2018

**Original Titel:**

Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine bösartige Krebserkrankung, die zu einer Störung der Blutbildung führt. Durch eine genetische Veränderung spezieller Zellen im Knochenmark, die sich normalerweise zu Abwehrzellen (weiße Blutzellen) des menschlichen Körpers entwickeln sollen, bleiben diese Zellen unreif und vermehren sich unkontrolliert, ohne dass sie funktionsfähig sind. Je nachdem welche Vorstufen der weißen Blutzellen von der bösartigen Veränderung betroffen sind, unterscheidet man zwischen B-Linien ALL (B-ALL) oder T-Linien ALL (T-ALL). Die ALL ist die am häufigsten auftretende Form der Leukämie im Kindesalter. An ALL erkrankte Kinder sprechen meistens gut auf Chemotherapie an, die die Krebszellen abtötet, und haben trotz unerwünschter Nebenwirkungen gute Überlebenschancen. Dennoch gibt es Kinder, die einen Krankheitsrückfall erleiden oder deren ALL aufgrund bestimmter Krankheitsmerkmale als besonders aggressiv und schwer behandelbar (refraktär) ist. Hier stellt die Immuntherapie einen möglichen neuen Therapieansatz dar.

Bei der Immuntherapie wird das körpereigene Abwehrsystem (Immunsystem) des Patienten gezielt genetisch verändert, sodass die Abwehrzellen (T-Zellen) bösartige Krebszellen erkennen und abtöten können, deshalb wird sie auch T-Zell-Therapie genannt. Dazu werden die körpereigenen T-Zellen des Patienten an ihrer Oberfläche mit speziellen Proteinen ausgestattet (Oberflächenproteine). Ein für weiße Blutzellen der B-Linie charakteristisches Oberflächenprotein ist das CD19. Somit können die gezielt veränderten T-Zellen, die bösartigen B-Zellen anhand des CD19 erkennen und vernichten. Die CD19-basierte Immuntherapie zeichnet sich durch sehr geringe Giftigkeit aus. Derzeit versuchen Forscher sie für Patienten zur sicheren Anwendung mit abschätzbarer Effektivität zu bringen. Das Problem besteht darin, dass die T-Zellen des Abwehrsystems sich aus unterschiedlichen Gruppen zusammensetzen, wodurch es bei der Herstellung der genetisch veränderten T-Zellen, die dem Patienten verabreicht werden sollen, zu sehr gemischten Eigenschaften kommt.

In einer aktuellen Phase I-II Studie haben Wissenschaftler versucht, ein Therapie-Produkt mit besser definierten Eigenschaften zu entwickeln. Sie haben eine Methode entwickelt, mit der sie nur T-Zellen aus dem Blut filtern, die bestimmte Merkmale auf der Oberfläche aufweisen (CD4 und CD8 Proteine). Somit war die Wahrscheinlichkeit größer, dass die hergestellten Zellen etwa gleich viel von dem für die Therapie wichtigen CD19 auf ihrer Oberfläche tragen.

In der Studie wurden 45 an B-Linien-ALL erkrankte Kinder bzw. junge Erwachsene im Alter von 1 bis 27 Jahren, die einen Krankheitsrückfall erlitten hatten oder schwer behandelbar waren, mit den speziell angereicherten und veränderten T-Zellen behandelt. Mit der neuartigen Methode, war es möglich, bei 89 % der Patienten, veränderte T-Zellen mit den gewünschten definierten Eigenschaften herzustellen. Die höchste verträgliche Dosis lag bei einer Million T-Zellen pro kg

Körpergewicht. Es traten keine Todesfälle oder Giftigkeitssymptome auf. Insgesamt führte die neuartige CD19-basierte Immuntherapie bei 98 % der Patienten zu einem erfolgreichen Krankheitsrückgang. Dabei unterschieden die Wissenschaftler zwei Untergruppen. Eine Gruppe bekam die alleinige Behandlung mit den T-Zellen, wobei 93 % einen Krankheitsrückgang erzielten. Die andere Gruppe wurde vorher mit einer Chemotherapie behandelt, welche die weißen Blutzellen zerstörte, und bekam dann die Immuntherapie verabreicht. Somit konnte ein Krankheitsrückgang bei 100 % dieser Patienten erzielt werden. Bei 23 % aller Patienten traten infusionsbedingte negative Nebenwirkungen auf, wie z. B. die Freisetzung von Wachstumsstoffen (Zytokin-Freisetzungssyndrom) und eine vorübergehende Beeinträchtigung der Nerven (Neurotoxizität).

Die Ergebnisse dieser Studie legen dar, dass die Herstellung von individuell auf den Patienten abgestimmte CD19-basierte Immuntherapien, mit definierter Zusammensetzung und Dosis, es ermöglichen, an B-Linien-ALL erkrankte Kinder, die sonst kaum andere Therapiemöglichkeiten haben, erfolgreich zu behandeln.

**Referenzen:**

Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, Bleakley M, Brown C, Mgebroff S, Kelly-Spratt KS1, Hoglund V, Lindgren C, Oron AP, Li D, Riddell SR, Park JR, Jensen MC. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood. 2017 Jun 22;129(25):3322-3331. doi: 10.1182/blood-2017-02-769208. Epub 2017 Apr