

Wenn Leukämie unsichtbar wird: Studie zeigt Risiken und neue Behandlungswege auf

Die allogene Stammzelltransplantation ist für viele Patient:innen mit Hoch-Risiko Leukämien die einzige Chance auf Heilung. Trotz in den letzten Jahren stark verbesserten Ergebnissen treten Rückfälle jedoch in bis zur Hälfte der Betroffenen auf. Ein Grund für diese Häufigkeit liegt darin, dass Leukämiezellen sich so verändern können, dass sie für das Immunsystem des Spenders unsichtbar werden.

Ein internationales Forschungskonsortium unter Leitung von Prof. Dr. Katharina Fleischhauer, Direktorin des Instituts für Zelltherapeutische Forschung an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen/Universitätsmedizin Essen, hat nun untersucht welche Risikofaktoren es hierfür gibt und welche neuen Behandlungswege für diese Art von Rückfällen wirksam sein könnten. Die im Journal of Clinical Oncology vorgestellten Ergebnisse könnten es ermöglichen, die Therapie von Leukämien durch die allogene Stammzelltransplantation langfristig zu verbessern.

Krebszellen können sich der Immunabwehr entziehen

Nach einer Stammzelltransplantation übernehmen die Immunzellen der Spender:innen eine wichtige Aufgabe: Sie sollen verbliebene Leukämiezellen erkennen und beseitigen. Dafür orientieren sie sich an den sogenannten HLA-(Human Leukocyte Antigens)-Molekülen auf der Oberfläche der Krebszellen. Diese Eiweißstrukturen funktionieren wie ein molekularer Ausweis, anhand dessen das Immunsystem zwischen körpereigenen und veränderten Zellen unterscheiden kann. In bis zu 25% der Fälle verlieren die verbliebenen Leukämiezellen jedoch diesen Ausweis und werden dadurch für das Immunsystem praktisch unsichtbar. Die so veränderten Leukämiezellen können sich deshalb wieder ungehemmt vermehren – es kommt zum sogenannten „HLA loss“ Rückfall.

Das „HLA loss“ Rückfall-Risiko besser vorhersagen

Um die Häufigkeit und Risikofaktoren von „HLA loss“ Rückfällen zuverlässig zu bestimmen, ist die Untersuchung von hohen Fallzahlen notwendig. Die Gruppe um Prof. Fleischhauer koordinierte daher eine weltweite Kooperation von insgesamt 27 Stammzelltransplantationszentren aus 3 Kontinenten, was die Untersuchung von 533 Patient:innen mit erwiesenem Leukämierückfall nach der Behandlung ermöglichte. Mittels einer spezifisch für die Studie entwickelten Methode zum Hochdurchsatzscreening auf „HLA loss“ konnte festgestellt werden, dass die Häufigkeit dieser Manifestation stark vom Spendertyp abhängt. „Besonders oft, nämlich in über 28% der Fälle, trat „HLA loss“ nach Transplantationen von teilweise passenden Familienangehörigen auf. Hingegen kam er nach Transplantationen mit Nabelschnurblut mit nur 2.7% äußerst selten vor“, so Prof. Katharina Fleischhauer. Entscheidend ist nämlich, dass die genetischen Unterschiede bei Familienangehörigen meist auf demselben Chromosom liegen, bei Nabelschnurblutspendern jedoch oft auf beiden Chromosomen verteilt. Bei ebenfalls häufig zum Einsatz kommenden Fremdspendern liegt die Wahrscheinlichkeit dagegen in der Mitte. Auf dieser Grundlage entwickelte das Forschungsteam ein neues genetisches Analysewerkzeug, mit dem sich die chromosomale Verteilung der genetischen Unterschiede vorhersagen und somit gezielt zur Auswahl geeigneter Spender:innen nutzen lässt.

Die richtige Therapie nach einem Rückfall

Die Studie liefert außerdem wichtige Erkenntnisse für die Behandlung von Patient:innen, deren Erkrankung nach einer Stammzelltransplantation zurückkehrt. Häufig erhalten Betroffene erneut Immunzellen derselben Spender:innen, um die wieder aufgetauchten Tumorzellen zu beseitigen. Bei Vorliegen von „HLA loss“ bleibt diese Behandlung jedoch meist wirkungslos, weil die Krebszellen von den Immunzellen nicht mehr erkannt werden. Durch die hingegen unverminderte Gefahr des Angriffs auf gesunde Gewebe mit unverändertem HLA-Profil wird der Patient aber einem hohen klinischen Risiko ausgesetzt. Vermeiden lässt sich dies dadurch, dass statt der erneuten Immunzellgabe von denselben Spender:innen ein Spenderwechsel erfolgt, oder durch den Einsatz von modernen zellulären Therapien, die gezielt die Tumorzellen angreifen. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass das Vorliegen von „HLA loss“ bei einem Rückfall frühzeitig erkannt wird. Hierfür koordiniert die Arbeitsgruppe um Prof. Fleischhauer auf der Basis der in der Studie entwickelten Hochdurchsatztechnologie bereits ein weiteres internationales Konsortium, welches die Ausarbeitung internationaler Leitlinien für die „HLA loss“ Diagnostik erarbeiten soll.

Originalpublikation:

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-26-00113>

Donor Selection and Human Leukocyte Antigen Loss Leukemia Relapse After Hematopoietic Cell Transplantation