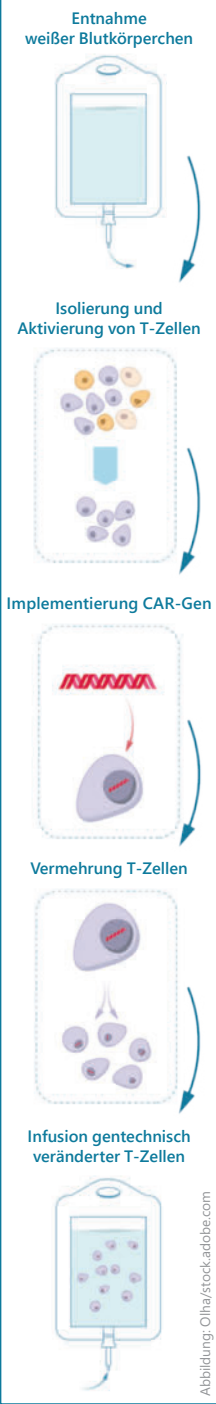


CAR-T-Zellen auf dem Weg zum Erfolg

Ein möglicher Paradigmenwechsel im Kampf gegen Autoimmunerkrankungen und Krebs?

CAR-T-Zelltherapie



Das Immunsystem des Menschen, das den Körper auf vielfältige Weise schützt, arbeitet nicht immer fehlerfrei. Eine geschwächte, zu starke oder auch fehlgeleitete Immunabwehr kann zu chronischen Entzündungen oder autoimmunen Erkrankungen führen. Ebenso können Krebszellen die Immunreaktion abschwächen oder umgehen, wodurch das Tumorstadium gefördert wird. Ziel der translationalen Forschung am Deutschen Zentrum Immuntherapie (DZI) (Sprecher: Prof. Dr. Markus F. Neurath und Prof. Dr. Georg Schett) des Uniklinikums Erlangen ist es, durch innovative Immuntherapien neue Perspektiven für Patientinnen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen und Krebs zu schaffen.

Eine besondere Form der zellulären Immuntherapie ist die sogenannte CAR-T-Zell-Therapie („chimeric antigen receptor“-T-Zell-Therapie). Dabei werden körpereigene T-Zellen eines Patienten bzw. einer Patientin gentechnisch so modifiziert, dass sie gezielt entweder autoreaktive Immunzellen eliminieren, um überschießende Immunreaktionen einzudämmen, oder Krebszellen erkennen und zerstören.

CAR-T-Zellen und Autoimmunerkrankungen

Die ersten Erfolge bei Autoimmunerkrankungen

Bei Krankheiten wie **systemischem Lupus erythematoses (SLE)**, **systemischer Sklerose (SSc)** oder **idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM)** sind die Behandlungsmöglichkeiten bisher sehr begrenzt. Betroffen sind häufig junge Menschen und es drohen schwere Organschäden sowie ein erhöhtes Sterberisiko – sowohl durch die Krankheit selbst als auch durch Nebenwirkungen von immunsuppressiven Therapien. Diese Erkrankungen haben gemeinsam, dass sie durch fehlgeleitete B-Zellen und Autoantikörper angetrieben werden. Schon in den 2000er-Jahren setzte man auf Rituximab, doch klinische Studien brachten keine Zulassung, vermutlich weil B-Zellen im Gewebe nicht vollständig entfernt wurden. Hier setzt die CAR-T-Zell-Therapie an: 2021 wurde erstmals eine SLE-Patientin am DZI in Erlangen (Kooperation der Medizinischen Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie (Direktor Prof. Dr. Georg Schett) und der Medizinischen Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie (Direktor: Prof. Dr. Andreas Mackensen) erfolgreich behandelt – mit bahnbrechenden Ergebnissen. Seither folgten weitere individuelle Heilversuche bei SLE, SSc und IIM.

Klinische Studien

Um gesicherte Daten zu gewinnen, startete 2023 die CASTLE-Studie in Erlangen, die erste Phase I/II-Studie in der westlichen Welt mit autologen CAR-T-Zellen. 24 Patientinnen und Patienten mit SLE, SSc und IIM (sog. Basket-Studiendesign) wurden behandelt und sechs Monate nachbeobachtet; nun werden die Ergebnisse mit Spannung erwartet. Parallel laufen weitere Studien anderer Sponsoren mit ähnlichen Ansätzen. Ebenso sind Phase II-Studien in Planung, um bald eine Zulassung zu erreichen. Da der autologe Ansatz komplex und kostenintensiv ist, wurde außerdem die erste allogene CAR-NK-Zellen-Studie (CAMEL) in Zusammenarbeit mit Century Therapeutics, Inc. gestartet.

Allogene Ansätze

Als Allogen (von griech. allo = „anders, fremd“ und gen = „Entstehung, Herkunft“) bezeichnet man in der Medizin eine Übertragung von Zellen, Gewebe oder Organen eines Menschen auf eine andere Person. Sind Spenderin bzw. Spender und Empfängerin bzw. Empfänger identisch, spricht man hingegen von autolog. Zu den Vorteilen einer solchen Therapie zählen geringere Kosten durch ein industrialisiertes Herstellungsverfahren, kryokonservierte Chargen für eine sofortige Verfügbarkeit (off-the-shelf) und eine mögliche Standardisierung. Nachteile eines solchen »universellen« Ansatzes könnten darin bestehen, dass eine Graft-versus-Host-Erkrankung auftreten könnte, bei der die übertragenen T-Zellen der Spenderin bzw. des Spenders gegen den Empfängerorganismus

reagieren, oder dass diese allogenen Zellen von der Empfängerin bzw. vom Empfänger als fremd erkannt und eliminiert werden. Um dies zu vermeiden, wird die DNA der Zellen so verändert, dass bestimmte Gene ausgeschaltet werden, die eine generalisierte Abstoßungsreaktion auslösen würden. Auch in der CAMEL-Studie werden SLE, SSc und IIM untersucht – mit dem Ziel, diese innovative Therapie möglichst vielen Betroffenen zugänglich zu machen. Insgesamt wurden inzwischen über 50 rheumatologische Patientinnen und

oder eine zu geringe Wirksamkeit gezeigt haben. So wird am DZI derzeit in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Stefan Schwab) sowie der Medizin 5 des Uniklinikums Erlangen eine von einem Pharmaunternehmen unterstützte Studie durchgeführt. Die ersten Ergebnisse folgen zeitnah. Insgesamt gibt es fundierte Hinweise darauf, dass durch eine CAR-T-Zell-Therapie auch schwer behandelbare Verläufe der MS positiv beeinflusst werden könnten.



Foto: M. Rabenstein/Uniklinikum Erlangen

Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt, wobei die jüngste Patientin 15 und die älteste Patientin 81 Jahre alt war.

Und die Entwicklungen gehen weiter: Das Team des DZI konnte eine Patientin mit dem Antisynthetase-Syndrom – einer besonders schweren Autoimmunerkrankung – nacheinander mit zwei unterschiedlichen Typen von CAR-T-Zellen (CD19-CAR-T-Zellen, die B-Zellen eliminieren und BCMA-CAR-T-Zellen, die krankheitserhaltende Plasmazellen ausschalten) erfolgreich behandeln. Die Patientin ist inzwischen seit vielen Monaten beschwerdefrei – ganz ohne Einnahme von Medikamenten.

Chancen bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems

Auch bei der **Multiplen Sklerose (MS)** spielen B-Zellen eine entscheidende Rolle, da sie zusammen mit anderen Immunzellen Entzündungsherde im Zentralnervensystem hervorrufen – dem wesentlichen Zielorgan der fehlgeleiteten Immunantwort bei MS. Die Lokalisation dieser Herde bestimmt die Symptome, die bei Betroffenen auftreten, zum Beispiel Sehstörungen, motorische oder sensible Defizite. Die Reduktion der Anzahl von B-Zellen durch Antikörpertherapien ist bei MS bereits seit Jahren etabliert. Durch CAR-T-Zellen kann jedoch eine besonders große Zahl der B-Zellen im Zentralnervensystem eliminiert werden, wodurch sowohl schubförmige als auch progrediente Verläufe beeinflusst werden könnten. Da jedoch auch Risiken und potenziell schwere Nebenwirkungen durch diese besonders tiefe B-Zell-Depletion auftreten könnten – etwa Infektionen oder paradoxe Reaktionen mit gesteigerter Autoimmunität –, ist eine exakte Selektion von Patientinnen und Patienten nötig, bei denen andere Therapien versagt

Einsatz von CAR-T-Zellen bei soliden Tumoren

Solide Tumoren als besondere Herausforderung

CAR-T-Zellen sind seit einigen Jahren als Standardbehandlung bei einigen Blut- und Lymphdrüsen-Krebserkrankungen etabliert. Solide Tumoren wie z.B. Brust- oder Lungenkrebs stellen jedoch für CAR-T-Zellen eine bisher ungelöste Herausforderung dar. So wurden bislang nur wenige Oberflächenmerkmale identifiziert, die sowohl von CAR-T-Zellen erkannt werden als auch ausschließlich auf den Krebszellen vorkommen – die Voraussetzung, um gesundes Gewebe zu schützen. Weiterhin spielt die komplexe Mikroumgebung des Tumors mit vielen immunhemmenden Faktoren eine wichtige Rolle. Diese verhindert das Eindringen der CAR-T-Zellen in den Tumor und führt zu einer funktionellen Erschöpfung der CAR-T-Zellen.

Innovative Strategien zur Stärkung der Immunantwort

In der Medizin 5 werden aktuell zwei innovative CAR-T-Zell-Ansätze bei soliden Tumoren klinisch getestet, um die o.g. Herausforderungen anzugehen.

In einer ersten Studie (BNT-211-01), die gemeinsam mit BioNTech SE durchgeführt wird, werden CAR-T-Zellen, die gegen das Antigen Claudin-6 gerichtet sind, mit einem RNA-Impfstoff kombiniert. Dies soll die Immunantwort gegen die gleiche Zielstruktur (Claudin-6) im Patienten bzw. der Patientin verstärken und das Überleben der CAR-T-Zellen sowie deren Aktivität gegen die Tumorzellen verbessern. Erste Ergebnisse dieses Kombinationsansatzes zeigen eine vielversprechende Wirksamkeit. Ein weiterer interessanter Ansatz sind CAR-T-Zellen, die gegen das Zielmolekül GD2 gerichtet sind und zusätzlich den immunstimulierenden Botenstoff IL-18 produzieren. IL-18 soll die immununterdrückende Wirkung des Tumormikromilieus überwinden und die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen positiv beeinflussen. Beide Strategien könnten CAR-T-Zellen dabei helfen, die Tumorbarrrieren zu überwinden und somit die Therapie solider Tumoren zu verbessern.

Das enorme Potenzial von CAR-T-Zellen wird hier deutlich und lässt hoffen, dass zukünftig auch Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren von dieser Therapie profitieren könnten.

Auch bösartige **Gehirntumoren** sind für das Immunsystem eine besondere Herausforderung – allen voran das Glioblastom, der häufigste und zugleich aggressivste Hirntumor im Erwachsenenalter. Trotz maximaler Therapie mit Kombination aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie kehren diese Tumoren immer zurück. Vor diesem Hintergrund wird intensiv erforscht, ob CAR-T-Zellen auch im Gehirn wirksam eingesetzt werden können. Die bisherigen klinischen Erfahrungen zeigen, dass die Hürden deutlich höher sind als bei anderen Erkrankungen: Neben dem Tumormilieu sowie den wenigen geeigneten Oberflächenmerkmalen, die spezifisch auf Tumorzellen vorkommen, erschwert die sogenannte Blut-Hirn-Schranke das Eindringen von CAR-T-Zellen ins Tumorgewebe zusätzlich.

Neue Erkenntnisse aus der translationalen Neurochirurgie

Trotz dieser Schwierigkeiten konnten in den letzten Jahren bemerkenswerte Fortschritte erzielt werden. Es wurde gezeigt, dass bivalente CAR-T-Zellen, die gleichzeitig gegen zwei Oberflächenmerkmale (EGFR und IL-13R α 2) gerichtet sind, erste Anzeichen klinischer Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Glioblastom aufweisen. Ein weiterer Meilenstein war eine Studie, in der GD2-gerichtete CAR-T-Zellen bei Kindern mit diffus infiltrierenden Mittelliniengliomen (z. B. DIPG) eingesetzt wurden. Hier zeigte sich bei mehreren Studienteilnehmenden eine deutliche Tumerverkleinerung, in Einzelfällen sogar eine langanhaltende, vollständige Remission.

Auch in der Neurochirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Oliver Schnell) des Uniklinikums Erlangen wird an innovativen Strategien gearbeitet, um die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen im Gehirn zu steigern. Die Arbeitsgruppe „Translationale Neurochirurgie“ konnte zeigen, warum CAR-T-Zellen im Hirntumorgewebe rasch in einen erschöpften Zustand übergehen. Verantwortlich hierfür sind nicht nur die Tumorzellen selbst, sondern auch tumorassoziierte Immunzellen – insbesondere Myeloidzellen –, die in hypoxischen Tumorregionen immunsuppressive Signale aussenden. Dabei scheinen zwei regulative Proteine (MAF und BACH2) eine Schlüsselrolle für die Funktionsfähigkeit der CAR-T-Zellen zu spielen: Während MAF die Erschöpfung fördert, scheint BACH2 eine Art Schutzfaktor darzustellen, der die Effektorfunktion erhält. Solche Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten, CAR-T-Zellen gezielt genetisch so zu verändern, dass sie den feindlichen Bedingungen im Hirntumor besser standhalten können. Die Summe dieser Entwicklungen verdeutlicht: Auch wenn der Weg zur etablierten CAR-T-Zell-Therapie bei Hirntumoren noch weit ist, zeigen sich erstmals realistische Chancen, die bislang aussichtslose Situation vieler Patientinnen und Patienten grundlegend zu verändern. Sollten sich die frühen Erfolge in größeren klinischen Studien bestätigen, könnte auch in der Neuroonkologie ein Paradigmenwechsel bevorstehen.

CAR-T-Zell-Therapien bei Autoimmunerkrankungen und Krebs am Deutschen Zentrum Immuntherapie (DZI) des Uniklinikums Erlangen – Fachübergreifende Zusammenarbeit



Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie (Direktor: Prof. Dr. Georg Schett)



Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie (Direktor: Prof. Dr. Andreas Mackensen)



Neurochirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. Oliver Schnell)



Neurologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Stefan Schwab)



Deutsches Zentrum Immuntherapie

