



Neuer Biomarker zur frühzeitigen Vorhersage für das Ansprechen auf CAR-T-Zell-Therapie

(Wien, 09-01-2023) Ein Forschungsteam der MedUni Wien hat einen hochpotenten Biomarker für das klinische Ansprechen auf die CAR-T-Zell-Therapie entdeckt und damit die Voraussetzung für den optimalen Einsatz dieser neuartigen Therapie für den Lymphdrüsen-Krebs beschrieben. Die aktuellen Erkenntnisse sind ein wesentlicher Schritt zur Optimierung dieser vielversprechenden Therapie. Die Ergebnisse der Studie wurden aktuell im Top-Journal „Frontiers in Immunology“ veröffentlicht.

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Form des Lymphdrüsen-Krebses (Non-Hodgkin-Lymphom). Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 55 und 64 Prozent. Allerdings haben Patient:innen, bei denen es zu einem frühen Rückfall der Erkrankung kommt oder die auf eine kombinierte Antikörper-Chemotherapie nicht ansprechen, eine noch deutlich schlechtere Prognose.

Hier hat sich in den vergangenen Jahren eine neue, sehr effektive Therapieform für Betroffene aufgetan: CAR-T-Zellen. Für diese Therapie werden körpereigene Lymphozyten entnommen, mit einem für die Lymphdrüsen-Krebszellen spezifischen T-Zell-Rezeptor (CAR = chimeric antigen receptor) ausgestattet und expandiert und dann in die Patient:innen zurückgeführt. Die T-Zellen werden durch die T-Zell-Rezeptoren zu Killer-Zellen und eliminieren im optimalen Fall die Lymphdrüsen-Krebszellen im Körper der Patient:innen für immer. Obwohl diese Therapie bei Ansprechen sehr effektiv ist und das Langzeit-Überleben ermöglicht, schlägt **die** sie leider nicht bei allen Patient:innen an.

In ihrer klinischen Forschungsarbeit setzten die Wissenschaftler:innen am Ausgangspunkt für die CAR-T-Zell-Herstellung an: der Beschaffenheit der patienteneigenen T-Lymphozyten (T-Zellen). Dabei entdeckten sie, dass Patient:innen mit Lymphdrüsenkrebs häufig einen Mangel an T-Lymphozyten (T-Zell-Lymphopenie) haben. Da die Lymphopenie oft mit einer Zunahme an „erschöpften“ (exhausted) T-Zellen einhergeht, wurde in dieser Studie damit begonnen, die Anzahl dieser Zellen zu messen. Tatsächlich fanden sich „erschöpfte“ T-Zellen in einer Untergruppe der Patient:innen signifikant erhöht. Solche erschöpften T-Zellen findet man üblicherweise nur in Patient:innen, die an einer chronischen Entzündung leiden.

Mit diesen Beobachtungen schufen die Forschungsgruppen um Nina Worel (Transfusionsmedizin) und Ulrich Jäger (Hämatologie) in Zusammenarbeit mit dem Team von Winfried Pickl (Institut für Immunologie der MedUni Wien) die Grundlage für die Einteilung von Patient:innen in solche mit hoher und jene mit niedriger Wahrscheinlichkeit für das



Ansprechen auf die CAR-T-Zell-Therapie. „Unsere Studie zeigt, wie wichtig die Beschaffenheit der T-Zellen für die CAR-T-Zell-Herstellung ist und dass erschöpfte T-Zellen, wie sie in einem Gutteil der Patient:innen vorliegen, für die nachfolgende CAR-T-Zell-Therapie ein Problem darstellen“, sagt Studienleiter Winfried Pickl. „Unsere Beobachtungen der Wirkweise der unterschiedlich erschöpften T-Zellen, die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von CAR-T-Zellen herangezogen wurden, zeigen, dass der Grad der Differenzierung zwar keinen negativen Einfluss auf das unmittelbare durch CAR-T-Zellen vermittelte Abtöten von Krebszellen hat, wohl aber auf das Leukämie-Zell-abhängige Wachstum und die Faktor-Produktion der CAR-T-Zellen. Das heißt, die Vermutung liegt nahe, dass erschöpfte CD27^{neg}CD28^{neg}-CAR-T-Zellen nicht länger in den Patient:innen verweilen können, was ihre Langzeitwirkung womöglich einschränkt.“

Selektion der T Zellen könnte einen entscheidenden Vorteil bringen

Zusammenfassend stellt Pickl fest: „Die geringe Häufigkeit differenzierter (erschöpfter) CD3^{pos}CD27^{neg}CD28^{neg}-T-Zellen zum Zeitpunkt der Leukapherese stellt einen neuen Blut-Biomarker dar, der noch vor Beginn der CAR-T-Zell-Herstellung und Infusion herangezogen werden kann und das Ansprechen auf die Behandlung mit CAR-T-Zellen in Patient:innen vorhersagt. Eine Entfernung solcher Zellen aus dem Leukapherese-Produkt vor Beginn der CAR-T-Zell-Herstellung könnte den Therapieerfolg auch in jenen Patient:innen, die eine ungünstige Ausgangslage haben, deutlich verbessern“.

Publikation: Frontiers in Immunology

The frequency of differentiated CD3⁺CD27⁻CD28⁻ T cells predicts response to CAR-T cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma

Nina Worel *, Katharina Grabmeier-Pfistershammer *, Bernhard Kratzer *, Martina Schlager, Andreas Tanzmann, Arno Rottal, Ulrike Körmöczi, Edit Porpaczy, Philipp B. Staber, Cathrin Skrabs, Harald Herkner, Venugopal Gudipati, Johannes B. Huppa, Benjamin Salzer, Manfred Lehner, Nora Saxenhuber, Eleonora Friedberg, Philipp Wohlfarth, Georg Hopfinger, Werner Rabitsch, Ingrid Simonitsch-Klupp, Ulrich Jäger und Winfried F. Pickl

* haben zu gleichen Teilen zur Publikation beigetragen.

Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1004703>



Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Karin Kirschbichler
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.