

## Einleitung

Hier wurde schon mehrmals über die Fortschritte in der Immuntherapie bösartiger Blut- und Lymphdrüsenkrankheiten berichtet; und schon gibt es wieder Neues: Die inzwischen klassische Therapie mit CAR-T-Zellen (genetisch umgebaute chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen) wurde – auf dem Erfolg kleiner Studien an Patienten mit lymphatischen Leukämien aufbauend – in grossen zum Teil internationalen Studien erfolgreich eingesetzt. Der „klassische“ Oberflächenmarker der Leukämiezellen, gegen welche die CAR-Ts gerichtet sind, heisst CD19. Inzwischen wurden solche CD19-CAR-Ts auch bei anderen Lymphomen eingesetzt. Weil es viele andere bösartige Tumoren gibt, die kein CD19 auf der Oberfläche tragen, wurden neue Arten entwickelt, die andere Tumormarker auf der Zelloberfläche, oder sogar im Zellinneren erkennen. Zudem gab es mehrere Studien mit dem Ziel, die Wirkung der CAR-T-Zellen zu verbessern und die Nebenwirkungen wie z.B. den grippeartigen Fiebersturm durch Zellprodukte der getöteten Tumorzellen zu verringern.

Auch die Therapie mit sog. Checkpoint-Inhibitoren (s. Fach-NEWS vom Januar 2018) hat Fortschritte gemacht.

Zur Diagnose und Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) gibt es Neuigkeiten: für Patienten, die nicht, oder ungenügend auf Glivec® ansprechen.

Ein weiterer allgemein weniger bekannter Fortschritt ist die lokale Bestrahlung von Tumoren mit Protonen, welche viel weniger Nebenwirkungen hat als Röntgenstrahlen.

Zuletzt gibt es „Zukunftsmusik“ über Blutstammzellen aus vorklinischen Studien: „Aus Haut mach‘ Blutstammzellen“ und „Verjüngungskur“ für alte Blutstammzellen“.

## Fortschritte in der CAR-T-Therapie

### 1) CAR-T's gegen das Oberflächenmerkmal CD19

Die Wirksamkeit der klassischen – gegen CD19 gerichteten – CAR-Ts wurde in einer grossen internationalen Studie an 75 **Kindern und Jugendlichen** mit **akuter lymphatischer Leukämie** (ALL, die häufigste Leukämieform bei Kindern), die nach heute gängiger Therapie einen Rückfall erlitten. 61% dieser Patienten hatte schon eine allogene (von einem Spender) Stammzelltransplantation durchgemacht. 81% aller Patienten erreichten eine Remission.

Quelle: BLOOD 2018; 378 (5): S. 439

Auch bei der **ALL des Erwachsenen**, die bisher eine wesentlich schlechtere Prognose hatte als die kindliche ALL, war die CAR-T-Therapie erfolgreich.: von 36 Patienten mit einem Rückfall der ALL nach gängiger Therapie – 36% nach erfolgreicher allogener Stammzelltransplantation – erreichten 81% eine Remission. Ein Jahr nach der CAR-T-Therapie lebten noch 50% ohne ALL, und zwar unabhängig davon, ob sie nach den CAR-Ts noch eine allogene Stammzelltransplantation bekamen.

Quelle: BLOOD 2018; 378 (5): S. 449

Auch bei der **chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)** – der häufigsten Leukämieform der älteren Erwachsenen – sind CAR-Ts wirksam, wenn alle anderen Therapien versagt haben. Ungefähr die Hälfte der Patienten erreichte eine komplette Remission.

Quelle: BLOOD 2018; 131 (24): S. 2621

CAR-Ts gegen den Oberflächenmarker CD19 werden zum Teil bei Patienten mit Nicht-Hodgkin-Lymphom eingesetzt; die Krankheit konnte damit bei etwa 40% der Patienten aufgehalten werden.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (8): S. 777

## 2) CAR-T's gegen andere Nicht-CD19-Oberflächenmerkmale

Weil CAR-Ts gegen CD19 bei vielen Leukämien, Lymphomen und anderen Tumoren nicht wirksam sind, wurden neue Formen entwickelt, die auch andere Zellmerkmale – vorzugsweise mehrere davon – erkennen.

Mit CAR-Ts gegen andere, für die jeweilige Krankheit typische Zellmarker wurden Erfolge bei verschiedenen Formen von Lymphom – auch beim Hodgkin-Lymphom, beim multiplen Myelom und bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) erzielt. Viele Studien darüber sind noch in Gang.

Quellen: BLOOD 2018; 131 (24): S. 2621

BLOOD 2018; 132 (8): S. 777

Eine ganze neue Entwicklung ist die Bildung von CAR-Ts gegen Merkmale im Inneren von bösartigen Tumorzellen. Weil diese Merkmale in gesunden Zellen nicht vermehrt sind, zerstören diese CAR-Ts nur krankes Gewebe. Dies im Unterschied zu den klassischen CAR-Ts gegen CD19, welches auf gesunden antikörper-produzierenden Zellen exprimiert wird. Deshalb müssen nach der klassischen CD19-CAR-T-Therapie die Antikörper im Blut therapeutisch ersetzt werden. Weil die Tumormarker solider Tumoren seltener auf der Oberfläche, eher im Zellinneren liegen, erweitert sich mit diesen neuen CAR-Ts das therapeutische Spektrum enorm, sogar solide Tumoren können erfolgreich behandelt werden, wie in Tiermodellen gezeigt werden konnte.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (11): S. 1134

Die Forschung über CAR-Ts gegen möglichst viele verschiedene Zellmarker ist weiter aktiv: So wurde in einer Studie ermittelt, was menschliche T-Immunkzellen aus dem Blut alles „können“. Aus jeder einzelnen Zelle wurde eine Zell-Linie gezüchtet, und dann untersucht, welche Merkmale diese Zellen erkennen – es ist eine sehr grosse Zahl von entzündlichen und tumorösen Merkmalen, ein neues Feld für CAR-Ts wurde eröffnet!

Quelle: BLOOD 2018; 132 (18): S. 1911

### 3) Was hat man aus der bisherigen CAR-T-Therapie gelernt?

Kein CAR-T-Produkt gleicht dem anderen, weil jeder Mensch seine eigene, persönliche Zusammensetzung von Immunzellen im Blut hat. Aus Vergleichen zwischen verschiedenen Produkten weiss man, welche Unterart von T-Zellen sich am besten eignet, in CAR-Ts umfunktioniert zu werden. T-Zellen produzieren auch verschiedene Eiweisse – je verschiedener desto besser für ihre Leistung als CAR-Ts. Chemotherapeutische Vorbehandlung der Grundkrankheit – vor Entnahme des Blutes für CAR-Ts – ist wichtig; dann vermehren sich die CAR-Ts schneller und stärker im Patienten.

Oft ist die alleinige CAR-T-Behandlung allein zu wenig wirksam und muss mit gängiger Therapie – oder z.B. mit einem Checkpoint-Inhibitor – kombiniert werden. Manchmal kommt es vor, dass die CAR-Ts im Körper auch nach vollständiger Heilung im Körper überleben und Schaden anrichten an gesunden Zellen. Dann können sie chemotherapeutisch entfernt werden.

## Fortschritte in der Checkpoint-Inhibitor-Therapie

Im Januar 2018 haben wir über die Checkpoint-Inhibitoren in der Krebstherapie berichtet.

Die ersten Erfahrungen mit den Checkpoint-Inhibitoren gegen die klassischen Immun-Checkpoints (die das eigene Immunsystem hemmen, um Selbstzerstörung der Gewebe zu verhindern) bei Patienten mit **Multiplen Myelom** waren eher enttäuschend.

Bei Patienten mit Multiplen Myelom wurde inzwischen ein neuer Immun-Checkpoint gefunden. Er heisst abgekürzt „TIGIT“. In Mausmodellen für das Multiple Myelom hemmten Antikörper gegen TIGIT das Myelom-Wachstum, namentlich auch bei Rückfall des Myeloms nach autologer (mit eigenen Zellen) Stammzelltransplantation.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (16): S. 1689

Quelle: BLOOD 2018; 132 (16): S. 1675

Auf Meldungen zur geplanten Anti-TIGIT-Therapie bei menschlichem Multiplen Myelom sind wir gespannt!

## Chronisch myeloische Leukämie (CML): Neuigkeiten

Das erste – klassische – Medikament gegen CML ist Imatinib (Markenname Glivec®). Glivec® ist ein sogenannter Tyrosinkinase-Hemmer (-Inhibitor = TKI), der gegen das CML-verursachende Philadelphia-Chromosom als Folge der Mutation bcr-abl gerichtet ist. Weil nicht alle CML-Patienten genügend auf Glivec® ansprechen, wurden TKIs zweiter Generation entwickelt: Dasatinib (Markenname Sprycel®) und Nilotinib (Markenname Tasigna®). Es gibt aber auch CML-Patienten, die nicht auf diese neueren TKIs ansprechen. Deshalb wurde ein TKI dritter Generation entwickelt. Ponatinib (Markenname Iclusig® - in der Schweiz noch nicht im Handel). 270 Patienten mit CML in chronischer Phase, bei denen mit Sprycel® und Tasigna® keine Remission erreicht wurde, sprachen auf das neue Ponatinib an: Bei 60% der Patienten sank das bcr-abl auf kaum messbare Werte.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (4): S. 393

Zellen von CML-Patienten, die auf alle Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) resistent waren, wurden in Kultur getestet. Die Autoren entdeckten eine Substanz, welche das verursachende CML-Molekül bcr-abl vor dem natürlichen Abbau im Körper schützt: heat shock protein 90. Sie entwickelten einen neuen Hemmer dieses Proteins (aminoxyrone (AX)) der kaum Nebenwirkungen hat, und TKI-resistente CML vernichtet. Dies ist ein völlig neuer, erfolgversprechender Wirkungsmechanismus gegen CML, der klinisch getestet werden soll.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (3): S. 307

Eine weitere Entdeckung über CML wird die Diagnostik – und damit die Therapie – beeinflussen. Die klinische Ersttherapie der CML ist Glivec®. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich – trotz Glivec® - die chronische Form der CML zur akuten Form – Blastenkrise – weiter, die oft auch nicht auf Glivec®-Nachfolgeprodukte anspricht. Die Blastenkrise erfolgt immer früh – innerhalb von 2 Jahren- nach Beginn der Therapie. In einer Studie an 39 CML-Patienten in Blastenkrise wurden bei allen krebstypische genetische Anomalien- zusätzlich zur CML-Mutation bcr-abl – nachgewiesen. Waren diese schon bei der Erstdiagnose der CML vorhanden? Diese Frage wurde anhand von aufbewahrten Gewebeproben von 19 Patienten, die komplikationslos auf Glivec® ansprachen und 27 Patienten, die initial ungenügend auf Glivec®, untersucht. Zusätzliche krebstypische Mutationen waren bei 56% der Patienten mit anschliessend ungünstigem Verlauf schon bei Diagnose vorhanden, verglichen mit 16% der CML-Patienten mit unkompliziertem Verlauf. Die Autoren schlagen deshalb vor, dass bei allen CML-Patienten bei Diagnose – zusätzlich zum Nachweis von bcr-abl – eine vollständige Genanalyse durchgeführt wird. Die Wahl der bestmöglichen Therapie – allenfalls einer Stammzelltransplantation – könnte davon abhängen.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (9): S. 948

## **Protonen – anstelle von Röntgenbestrahlung**

Dass Röntgenbestrahlung schädlich ist, weiss man. Jedoch gibt es viele Tumoren, die ohne Bestrahlung nicht heilbar sind; z.B. müssen beim Hodgkin-Lymphom in den meisten Fällen die Lymphknoten direkt neben dem Herzen bestrahlt werden, und dies oft bei jungen Patienten, die von den Spätfolgen der Bestrahlung besonders betroffen sind. Am schweizerischen Paul Scherrer-Institut wurde schon vor vielen Jahren eine alternative Strahlenquelle entwickelt: die Protonenbestrahlung, die in einem 90 Tonnen schweren Teilchenbeschleuniger hergestellt wird. Die Protonenbestrahlung hat gegenüber der Röntgenbestrahlung folgende Vorteile: Sie kann genauer, darum auch tief im Körper gelegene Tumoren bestrahlen, ohne Schädigung der umliegenden gesunden Gewebe. Dadurch wird eine höhere Strahlendosis im Tumor bewirkt, die dennoch viel weniger Nebenwirkungen hat. Der Nachteil ist, dass Protonenbestrahlung nur an dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann. Die gezielte Bestrahlung muss bei jeder Behandlung Rücksicht nehmen auf Bewegungen des umliegenden Gewebes, z.B. durch Atmung bei Tumoren im Herz-Lungen-Bereich. Nun wurde aber auch international dazu aufgerufen, die Röntgenbestrahlung herznaher Lymphknoten bei jungen Patienten mit Protonenbestrahlung zu ersetzen, um Spätfolgen der Röntgenbestrahlung zu verhindern / zu vermindern.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (16): S. 1635

## **Zukunftsmusik über blutbildende Stammzellen**

„Gentherapie kann alles“, das denkt man vielleicht seit der Geburt der genveränderten Zwillinge neulich in China. Jedoch ist es technisch viel leichter, die Gene für ein ganzes Lebewesen – sei es Tier oder Mensch – zu verändern, als in einzelnen Geweben die Zellreifung rückgängig zu machen. Mit anderen Worten: aus reifem Geweben unreife Zellen zu züchten, die noch „alles können“. Dies wäre z.B. nötig, wenn man aus Hautgewebe Blustammzellen für eine Transplantation züchten könnte. In einem Mausmodell ist das neulich gelungen – bis in die Klinik ist aber noch ein weiter Weg....

Quelle: BLOOD 2018; 132 (13): S. 1 372

„Blutstammzellen verjüngen“, das wäre in vielen Fällen wünschbar, weil Stammzellen von jungen Spendern für eine erfolgreiche Transplantation besser sind als von alten, speziell für die Erholung des Immunsystems beim Empfänger nach der Transplantation. Bis heute glaubte man, dass das Immunsystem – und in geringerem Mass auch die Blutbildung – durch Abnützung unaufhaltbar altert. Vor bald 10 Jahren wurde in einem Studie an drei Generation von Menschen ein Zellmerkmal entdeckt (CdC42 = cell division control (Zelltrennungskontrolle)), das bei altersbedingten Komplikationen verstärkt ist. ( Quelle: Aging Cell 2009; 8 (3): S. 239). Nun haben Forscher in einem Mausmodell für die Stammzelltransplantation festgestellt, dass es die gemeinsame Stammzelle für das Blut- und Immunsystem ist, welche altert, und, dass das CdC42 das „Altersmerkmal“ auf ihnen ist. CdC42 kann mit dem Pharmaprodukt „Casin“ vernichtet werden. Mit Casin können alte Mausstammzellen zu jungen verwandelt werden, welche in Empfängermäusen das Blut- und Immunsystem gleich gut wiederherstellen wie die Stammzellen von jungen Mäusen. Obschon Mensch und Maus ähnlich sind, ist noch offen, ob man auch menschliche Stammzellen mit Casin verjüngen kann.

Quelle: BLOOD 2018; 132 (6): S. 565