

CAR T-Zell Therapie

Haben Immunzellen jetzt ihr eigenes Auto?

Die neue Therapie ist in aller Munde: CAR T-Zell Therapie. Nicht zuletzt seit den Meldungen im August 2017 über die erste Zulassung dieser völlig neuartigen Gen-Therapie zur Behandlung von Krebs. Die FDA, die amerikanische Behörde für Lebens-/ und Arzneimittel erteilte eine Zulassung für eine CAR T-Zell Therapie zur Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) (1).

Besonders Patienten, welche nicht mehr auf bisher verfügbare Therapien ansprechen, könnten mit dieser Therapie behandelt, wenn nicht sogar geheilt werden. So zumindest ist die Hoffnung der Forscher und Ärzte. Und natürlich der größte Wunsch der Patienten selbst.

Was genau ist ein CAR eigentlich?

Bereits seit den 1990ern forschen Ärzte und Wissenschaftler an dem Chimären Antigen Rezeptor (CAR) (2, 3).

Aber was genau ist das eigentlich? Ein CAR? Es handelt sich um ein Protein, auch Eiweiß genannt. Eiweiße sind die Bausteine aus denen eine Zelle aufgebaut wird. Dieses spezielle Protein ist ein Empfänger (=Rezeptor) und sitzt auf der Oberfläche einer Zelle. Es empfängt Signale von außen und leitet diese ins Zellinnere weiter. Rezeptoren, also Empfänger, haben wir zuhauf auf allen Zellen. Je nach Funktion der Zelle ist diese mit einer variablen Zusammenstellung von Rezeptoren ausgestattet. Dabei reagiert jeder Rezeptor nur auf ein bestimmtes Signal. Hitzerezeptoren reagieren nicht auf Zucker und umgekehrt.

Was hat es aber mit dem Begriff chimär auf sich? Wir alle kennen die Chimäre, das Mischwesen aus der griechischen Sage. Und genauso wird der Begriff hier angewendet. Es handelt sich nicht um einen „normalen“ Rezeptor. Forscher haben sich bei der Konstruktion des CAR verschiedener Bauteile bedient (Siehe Abbildung 1). Man hat sich hier u.a. Teile einer anderen Protein-Klasse „geborgt“: Antikörper (auch *Immunglobulin*).

Diese Proteine sind Meister darin eine ganz gezielte Zielstruktur zu erkennen: Antigene. Das kann ein kleiner Teil auf der Oberfläche eines Bakteriums sein, oder eine Struktur auf einer Zelle. (Hier hat –gen nichts mit dem menschlichen Erbgut, den Genen zu tun, sondern leitet sich aus Antikörper-generiert ab). Bestimmte Immunzellen stellen Antikörper her um damit Eindringlinge im Körper zu markieren und anschließend zu vernichten.

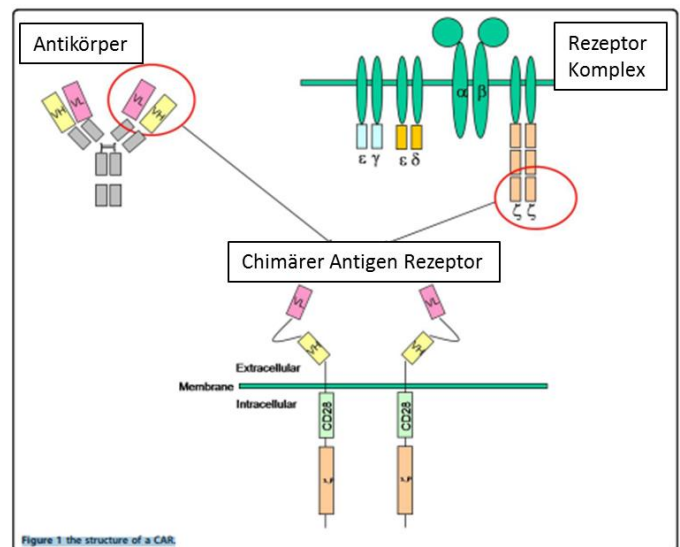


Abbildung 1: Zusammensetzung eines Chimären Antigen Rezeptors auf molekularer Ebene. Das künstliche Protein wird u.a. aus Teilen eines Antikörpers und eines Rezeptors zusammengesetzt. Modifiziert nach (3)

Damit kann man nun gut erklären, was ein Chimärer Antigen Rezeptor sein soll. Ein Empfänger-Protein aus verschiedenen Bausteinen, welcher eine spezielle Zielstruktur erkennt.

Die Forschung läuft auf Hochtouren

Wie bei jeder Forschung gab es seit den 1990ern Fehlschläge und Fortschritte. Die jetzt verwendeten CAR's sind Weiterentwicklungen in der 3. Generation. Durch Zugabe weitere Untereinheiten, welche die Effizienz und Aktivität steigern, konnte man diese künstlichen Proteine stark verbessern. Der Chimäre Antigen Rezeptor wurde für T-Zellen entwickelt und kommt so nicht in der Natur vor.

T-Zellen sind eine Untergruppe der weißen Blutzellen (Lymphozyten), den Zellen des Immunsystems. Da das Abwehrsystem ein sehr komplexes Gebilde ist, gibt es von T-Zellen nicht nur eine Sorte. Grob kann man diese in T-Killer-/ und T-Helfer-Zellen unterteilen.

Wir konzentrieren uns hier auf die T-Killer-Zellen. Diesen Namen tragen die Zellen nicht umsonst. Der Name beschreibt die exakte Funktion. Erkennt die T-Killer-Zelle eine infizierte oder fremde Zelle, tötet sie diese unverzüglich.

Krebszellen, obwohl sie ursprünglich einmal gesunde (=eigene) Körperzellen waren, sind nach ihrer Entwicklung hin zu einer Krebszelle dem Körper fremd geworden. Oftmals können T-Killerzellen Krebszellen direkt erkennen und zerstören. Ab einem gewissen Punkt gewinnt aber der Krebs die Oberhand im Kampf gegen das Immunsystem. Dies bedeutet nicht, dass das körpereigene Immunsystem nicht mehr funktioniert. Es ist aber nicht mehr effizient genug. Durch die CAR T-Zell Therapie gibt man den eigenen Zellen einen Vorteil, der das Blatt im Kampf gegen den Krebs wenden kann.

Wie läuft eine solche Therapie ab?

Man entnimmt dem Patienten T-Zellen, die nicht mehr gegen den eigenen Krebs ankommen. In einem aufwendigen Verfahren bestückt man T-Zellen mit dem künstlichen Protein, dem CAR. Nachdem die neuen CAR T-Zellen vermehrt wurden, gibt man diese dem Patienten zurück (Siehe Abbildung 2). Studien haben gezeigt, dass die modifizierten CAR T-Zellen effektiver gegen den Krebs arbeiten, wenn der Patient vorher mit einer speziellen Chemotherapie behandelt wurde (3).

Nach der CAR T-Zell Infusion ist das Immunsystem nun fähig den Krebs zu erkennen und zu vernichten. Patienten, welche als austherapiert eingestuft wurden, konnten mit dieser neuen Therapie geheilt werden. Als Galionsfigur gilt Emily Whitehead, welche mit 12 Jahren an ALL erkrankte. Nach einer Infusion des gerade zugelassenen Medikaments KYMRIAH gilt das Mädchen als geheilt. Welche Probleme die Therapie mit sich bringt, zeigte aber ihr Heilungsprozess. Nach der CAR T-Zell Infusion fiel

das Mädchen in ein Koma und bekam hohes Fieber. Das modifizierte Immunsystem wurde sehr schnell aktiv und ging gegen die Krebszellen vor. Die veränderten T-Zellen vernichteten glücklicherweise nur den Krebs, Emily gilt als geheilt.

Ein überaktives Immunsystem kann aber auch schnell eigene Zellen angreifen und den Patienten umbringen. Bei ersten CAR T-Zell Versuchen verstarben Krebspatienten innerhalb weniger Tage nach der Infusion an heftigen Nebenwirkungen. Verändert man das körpereigene Abwehrsystem, bewegt man sich auf einem sehr schmalen Grat. Auch sind die Langzeitfolgen einer solchen Therapie noch nicht absehbar und unterliegen weiteren Studien.

Trotz vieler Rückschläge schreitet die Forschung mit großen Schritten voran und bereits 2 Studien befassen sich mit einer CAR T-Zell Therapie bei Patienten mit dem Multiplen Myelom (4). Die Ergebnisse sind sehr vielversprechend.

Der aktuelle Preis für eine Infusion mit der erstmalig zugelassenen CAR T-Zell Therapie gegen ALL kostet 475.000 USD. Eine Infusion wohl gemerkt. Die zweite neue Zulassung einer CAR T-Zell Therapie erfolgte kurz darauf für die Indikation einer Non-Hodgkin Lymphom Erkrankung und kostet bereits weniger als 400.000 EUR (5).

Im Vergleich dazu schätzt man die Kosten einer Behandlung für einen Patienten mit einem rezidierten Myelom zwischen 125.000 und 256.000 USD ein (6).

Der hohe Preis der CAR T-Zell Therapie erklärt sich in vielerlei Hinsicht aus der komplett neuartigen Methodik. Die Laborprozesse sind aufwendig und können nur von wenigen Fachzentren durchgeführt werden. Der Vorgang wird für jeden Patienten einzeln durchgeführt. Es reicht nicht, einmal CAR T-Zellen herzustellen und mehreren Patienten mit einer Krebsart zu geben. Natürlich wird das CAR-Protein speziell für jede Krebsart modifiziert, die T-Zellen müssen aber immer die des Empfängers sein. Damit ist die CAR T-Zell Therapie aktuell die am höchsten individualisierte verfügbare Therapie.

Der Preis wird sicherlich in den nächsten Jahren mit weiteren Zulassungen und einer Verfeinerung der Prozesse sinken. Nichtsdestotrotz wird er

vermutlich sehr hoch bleiben. Die Preisgestaltung neuer Medikamente soll Aufgabe der Ökonomen sein. Patienten sollten aber bei aller Euphorie über die neue Therapie im Hinterkopf behalten, dass Medikamentenpreise immer auch etwas mit der Verfügbarkeit zu tun haben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die neue Therapie noch viele unbekannte Konstanten hat.

Besonders die nicht vollständig bekannten Nebenwirkungen und ein entgleisendes überaktives Immunsystem liegen im Fokus der Forscher. Die Heilung vieler Patienten, welche als austherapiert galten, lässt aber aufhorchen. Dieser Therapieansatz hat ein noch nicht ausgeschöpftes Potential. Die Entwicklung der nächsten Jahre wird zeigen, ob CAR T-Zellen die nötigen Eigenschaften haben um im klinischen Alltag Einzug zu finden.

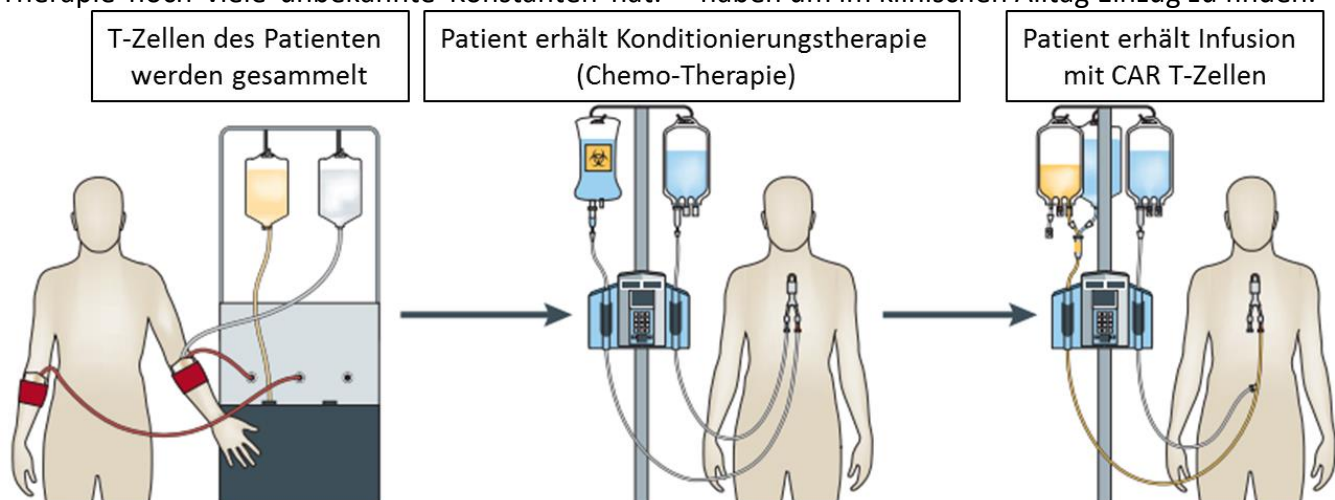


Abbildung 2: Schema einer CAR T-Zell Therapie. Dem Patienten werden T-Zellen entnommen und auf gereinigt. In einem aufwendigen Verfahren fügt man das künstlich hergestellte CAR-Protein in die Zellen ein (nicht gezeigt). Eine vorherige Chemo-Therapie erhöht die Effektivität der anschließenden Therapie. Der Patient erhält die CAR T-Zellen mit eventuell zusätzlichen Medikamenten in einer Infusion. Modifiziert nach (3)

Quellen:

1. FDA. KYMRIA® (tisagenlecleucel) FDA2017 [Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm>].
2. Biagi E, Marin V, Attianese GM, Pizzitola I, Tettamanti S, Cribioli E, et al. New advances in leukaemia immunotherapy by the use of Chimeric Artificial Antigen Receptors (CARs): state of the art and perspectives for the near future. *Ital J Pediatr.* 2011;37:46.
3. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017.
4. Staff N. CAR T Cells: Expanding into Multiple Myeloma NIH2017 [Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/car-t-cell-multiple-myeloma>].
5. Toni Clarke BB. FDA approves Gilead cancer gene therapy; price set at \$373,000 Reuters2017 [Available from: <https://www.reuters.com/article/us-gilead-sciences-fda/fda-approves-gilead-cancer-gene-therapy-price-set-at-373000-idUSKBN1CN35H>].
6. Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, et al. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(4):204-15.