


Entwicklung einer Immuntherapie für akute myeloische Leukämien (AMLs) durch den Einsatz von allogenen natürlichen Killer- (NK-) Zellen mit CD33 CARs (iCAN33)

Seit mehr als 30 Jahren werden große Hoffnungen in den Einsatz von Immunzellen zur Bekämpfung von Tumoren gesetzt. Ein wirklicher Durchbruch konnte allerdings zum ersten Mal vor wenigen Jahren durch den Einsatz von sogenannten „Checkpoint“-Inhibitoren sowie von CAR (chimeric antigen receptor) T-Zellen erzielt werden. CAR T-Zellen sind gentechnisch veränderte T-Zellen des Patienten (autolog) und exprimieren einen Rezeptor, der aus einem Antikörper gegen ein Tumorantigen sowie Domänen zur Weiterleitung der aktivierenden Signale besteht. Die CAR T-Zelle wird über die Bindung des Antikörperteils an die Tumorzelle aktiviert und tötet diese dann effektiv ab. In Patienten mit Leukämien der B-Zell-Reihe konnten durch den Einsatz von spezifischen CAR T-Zellen auch in anderweitig austherapierten Fällen gute Heilungsraten von ca. 50% erzielt werden. Allerdings ist die Herstellung dieser Zellen extrem kostenintensiv. Darüber hinaus kann häufig, nicht zuletzt bedingt durch die schwerwiegenden Störungen in der Hämatopoese, keine ausreichende Menge an T-Zellen aus dem Blut der Patienten für die Herstellung gewonnen werden. Die Gabe von CAR T-Zellen von Fremdspendern (allogen) stellt dabei keine Option dar, weil die Therapie mit allogenen CAR T-Zellen zu schwerwiegenden Graft-versus-Host (GvH) Reaktionen führt.

Eine mögliche Alternative stellen die „Natürlichen Killer“ (NK)-Zellen dar. NK-Zellen reagieren über spezielle NK-Rezeptoren frühzeitig gegen Tumor- und Virus-infizierte Zellen und töten diese dann sehr effektiv ab. Im Gegensatz zu T-Zellen können allogene NK-Zellen von Fremdspendern in großen Mengen dem Patienten verabreicht werden, ohne GvH-Reaktionen auszulösen. Allerdings reichte in klinischen Studien die natürliche Toxizität der NK-Zellen gegen leukämische Blasten oft nicht aus, um eine langfristige Kontrolle der Leukämie zu ermöglichen. Durch die Modifikation der NK-Zellen mit geeigneten CARs können hier auf vielversprechende Weise die Vorteile der guten Verträglichkeit (auch im allogenen Setting) mit der exzellenten Tumorspezifität der CARs kombiniert werden. In diesem Projekt sollen daher erstmals CAR NK-Zellen in klinischem Maßstab zur Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) hergestellt werden. Bei der AML handelt es sich um die prognostisch ungünstigste Leukämieform bei Kindern und Erwachsenen, für die aufgrund der hohen Toxizität bisher auch keine CAR T-Zelltherapie erfolgreich eingesetzt werden konnte.

Das iCAN33 Projekt hat zum Ziel, CAR NK-Zellen mit der Spezifität für das Tumorantigen CD33, welches auf allen AML-Blasten exprimiert wird, aus dem Blut gesunder Spender und unter Berücksichtigung aller regulatorischen Hürden herzustellen, um die Voraussetzungen für eine erstmalige CAR NK-Zelltherapie in AML-Patienten zu ermöglichen. Zu diesem Zweck haben sich Experten auf dem Gebiet der NK-Zellfunktion und CAR-Technologie mit Klinikern der deutschen AML-Studiengruppen sowie Miltenyi Biotec als weltweitem Marktführer auf dem Gebiet der klinischen Zelltherapeutika zu einem Konsortium zusammengeschlossen. Das iCAN33 Projekt soll die Grundlagen, Protokolle und präklinischen Daten generieren, um im Anschluss an die Förderung klinische Prüfungen der Phase I/II beantragen und durchführen zu können. Die Herstellung der CAR NK-Zellen wird in large scale-Ansätzen unter Herstellungsbedingungen (GMP-konform) auf der proprietären Technologie-Plattform Prodigy® von Miltenyi Biotec optimiert und beinhaltet die in vivo Testung der Toxizität und Sicherheit dieser Zellen gegen primäre AML-Blasten von Kindern und Erwachsenen im NSG-Mausmodell. Die erfolgreiche Durchführung dieses Projekts wird eine Übertragung der CAR NK-Zell Technologie auf andere nationale und internationale Zentren sowie andere Tumorentitäten sehr vereinfachen. Aufgrund der kostengünstigen, dezentralen Herstellung der Zelltherapeutika für die eigenen Patienten mit ungünstiger AML ist auch die unmittelbare Verfügbarkeit sowie die Nachhaltigkeit und der wirtschaftliche Erfolg dieser Förderung gegeben. Langfristig erlaubt der Einsatz von allogenen CAR NK-Zellen eine De-Personalisierung der Immuntherapie, so dass sie als neue Therapieform in unserem Kampf gegen den Krebs für unser Gesundheitssystem bezahlbar bleibt.

DOWNLOADS

-  [iCAN33 Projektplakat](#)