

Immuntherapie für rezidierte-refraktäre akute prä-B-Zell lymphoblastische Leukämie bei Kindern und jungen Erwachsenen: Erstellung einer klinischen Studie mit CAR T-Lymphozyten

Projekt

Dr Francesco Ceppi

Zusammenfassung

Die akute prä-B-Zell lymphoblastische Leukämie (BCP-ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung bei Kindern. Sie kann erfolgreich behandelt werden und die Überlebensrate ist gut. Therapieversagen wird weiterhin meist durch Rezidive hervorgerufen. Diese treten bei circa 15 bis 20% der Patienten auf, weshalb neuartige Therapien für Kinder mit rezidierten/refraktären BCP-ALL benötigt werden.

Bei der BCP-ALL Therapie stehen seit kurzem immuntherapeutische Ansätze im Vordergrund. In frühen, in den USA durchgeführten klinischen Studien wurde eine Infusion von gentechnisch veränderten autologen T-Lymphozyten (T Zellen), die einen chimärischen Antigenrezeptor (CAR) mit CD19-Spezifität exprimieren, mit konsistenten Reaktionen bei rezidivierter-refraktärer BCP-ALL in Zusammenhang gebracht (Raten der kompletten Remission liegen bei 70-90%).

Obwohl die Raten der kompletten Remission, wie oben erwähnt, anfangs sehr beeindruckend waren, trat bei 50% der Patienten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv auf. Insgesamt kann ungefähr die Hälfte der Rezidive auf eine mangelnde Persistenz der CAR T Zellen zurückgeführt werden, was darauf hindeutet, dass eine minimale Persistenzzeit notwendig ist, um eine nachhaltige Remission zu erlangen. Eine mögliche Erklärung für kurzanhaltende Persistenz ist eine immunvermittelte Abstossung des CAR Konstruktes, die typischerweise die Maus-basierte scFv-Domäne anvisiert. In letzter Zeit haben sich Bemühungen deshalb mit der Verwendung von humanisierten oder vollständig menschlichen CAR Konstrukten befasst. Es wird angenommen, dass die Anwendung eines humanisierten anti-CD19 CAR Konstruktes die Persistenz, und demzufolge den Verlauf der Krankheit, verbessert.

Das Hauptziel dieses Projektes besteht in der Entwicklung und Durchführung einer pädiatrischen klinischen Studie mit einem vollständig menschlichen CD19-spezifischen CAR für rezidierte/refraktäre CD19+ Leukämie in der Schweiz (und Europa). Die Arbeiten werden in einer akademischen Umgebung durchgeführt, unter Benutzung der Immuntherapieplattform der Onkologieabteilung im CHUV (Prof. G. Coukos und Prof. L. Kandalaft), in Zusammenarbeit mit dem Seattle Children's Hospital. Die Studie untersucht die Wirksamkeit der Verabreichung eines T-Zellproduktes aus autologen mononuklearen Zellen des peripheren Blutes, die mithilfe eines selbstinaktivierenden (SIN) lentiviralen Vektors modifiziert wurden und einen vollständig menschlichen CD19-spezifischen CAR exprimieren. Probanden wird eine einzelne Dosis humanisierter CD19 CAR T-Zellen verabreicht und nach einer Apherese werden CD4 und CD8 T-Zell-Subpopulationen isoliert. In einem nächsten Schritt werden die isolierten Zellen mit anti-CD28 x anti-CD28-Microbeads stimuliert und mit einem SIN lentiviralen Vektor, der die Co-

Expression des vollständig menschlichen CD19-spezifischen CAR leitet, transduziert. Für den klinischen Einsatz werden die modifizierten Zellen mithilfe von rekombinanten humanen Zytokinen vermehrt. Das Produkt wird kryokonserviert und Freigabeuntersuchungen werden durchgeführt. Das T-Zellprodukt wird den Probanden nach einer Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie verabreicht.

