

Zusammenfassung

Huixiu Han

Dr. med.

Extracorporeal photopheresis as an option for controlling CRS and GvHD after CD19 CAR-T cell therapy

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Die Therapie mit CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor-transduzierten T-Zellen (CAR-T-Zellen) hat bei der Behandlung von Patienten mit rezidivierten/refraktären CD19⁺ Leukämien oder -Lymphomen große Erfolge erzielt. Neben ihrer Antitumoraktivität haben CAR-T-Zellen auch erhebliche unerwünschte Wirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und das mit Immuneffektorzellen assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS). Darüber hinaus birgt der Einsatz von CAR-T-Zellen des Empfängers oder des Spenders nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSCT) oder von allogenen CAR-T-Zellen auch ohne vorangehende HSCT das Risiko einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Daher sind Bemühungen zur Behandlung von CRS oder GvHD bei der CAR-T-Zelltherapie klinisch notwendig.

Die extrakorporale Photopherese (ECP) wurde aufgrund ihrer immunmodulatorischen Wirkung erfolgreich im Bereich der GvHD nach allo-HSCT und nach Transplantation solider Organe untersucht. Da sie selektiv alloreaktive T-Zellen reduziert, ohne die Antitumor- und Antivirenwirkung zu beeinträchtigen, könnte die ECP eine neue Strategie zur Vorbeugung und Behandlung von CRS oder GvHD nach einer CAR-T-Zelltherapie darstellen, ohne die Antitumorwirkung der CAR-T zu beeinträchtigen.

In dieser Studie wurden CD19 CAR-T-Zellen der dritten Generation hergestellt und ein *in-vitro*-ECP-Behandlungssystem etabliert. Die Wirkung von ECP auf CAR-T-Zellen wurde unter verschiedenen Aspekten eingehend untersucht. In Anbetracht der Kinetik der CAR-T-Zellen nach der Transfusion wurden in der Studie zwei verschiedene Modelle festgelegt, bei denen die CAR-T-Zellen entweder unverdünnt

(Nicht-Verdünnungsmodell) oder mit B-Zell-depletierten autologen PBMCs verdünnt wurden (Verdünnungsmodell), um die realen klinischen Bedingungen nachzuahmen. Wir fanden heraus, dass (1) die selektive apoptotische Wirkung von ECP die naiven und zentralen Memory-CAR-T-Zellen anreichern konnte, die eine geringere Alloreaktivität aufwiesen; (2) das Zytokinprofil der CAR-T-Zellen durch die ECP-Therapie von Immunstimulation auf Immuntoleranz umgestellt wurde; (3) die proliferative Kapazität der CAR-T-Zellen durch ECP moduliert werden konnte, ohne jedoch ihre langfristigen Funktionen im Hinblick auf wiederholte Tumorlyse und Erschöpfung der T-Zellen zu beeinträchtigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ECP eine vielversprechende Behandlungsoption für CRS oder GvHD nach einer CAR-T Zelltransfusion darstellt, da ECP die Quantität und Qualität der CAR-T-Zellen offensichtlich nicht beeinträchtigt.