

Fortschritt bei der personalisierten Krebstherapie

Open Science > Medizin - Mensch - Ernährung > Fortschritt bei der personalisierten Krebstherapie



Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine innovative Therapieform bei Krebs, Bild: Pixabay, CCO

Einem Team der BOKU Wien ist es gelungen, eine stabile Variante des Proteins CD19 herzustellen. Dies könnte neue Möglichkeiten bei der CAR-T-Zell-Therapie eröffnen.

CAR-T-Zell-Therapie

Krebszellen entziehen sich den Angriffsversuchen von Immunzellen oft durch diverse molekulare Tricks, sodass sie gar nicht mehr erkannt werden. Die CAR-T-Zell-Therapie stellt eine moderne revolutionäre Waffe im Kampf gegen Krebs dar. Sie nutzt das eigene Immunsystem für den Kampf gegen den Krebs und sorgt dafür, dass Immunzellen den Tumor als solchen – und als Bedrohung für den Körper - identifizieren können. Das Immunsystem von Patient*innen wird bei dieser Behandlung „scharf“ auf Tumorzellen im Körper gemacht, um diese effektiv zu bekämpfen.

Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden der Patientin/ dem Patienten zunächst T-Zellen – eine bestimmte Klasse weißer Blutkörperchen – entnommen. Diese werden gentechnisch so verändert, dass sie ganz bestimmte Proteine – Chimären Antigen-Rezeptor (CAR) – an ihrer Oberfläche tragen, daher auch der Name. Dieses Oberflächenmolekül ermöglicht es den T-Zellen, das Tumorantigen direkt auf der Tumorzelle zu binden und macht sie so zu Tumorkillern. Mittels Infusion werden die CAR-T-Zellen den Betroffenen dann wieder verabreicht. Sie können sich im Körper vermehren und ganz gezielt Tumorzellen zerstören.

CD19-basierte Therapien

Die ersten CAR-T-Zell-Therapien hatten das Oberflächenprotein CD19 auf Tumorzellen zum Ziel. Dieses ist spezifisch für B-Zellen, eine weitere Klasse weißer Blutkörperchen. Entsprechend können diese Therapien nur bei B-Zell-Erkrankungen eingesetzt werden. Therapieformen mit weiteren Oberflächenmolekülen als Ziel werden und wurden entwickelt.

Aktuell wird die CAR-T-Zell-Therapie bei bestimmten Blut- bzw. Lymphdrüsenkrebskrankungen (Leukämien und Lymphomen) eingesetzt. Für rund ein Fünftel der PatientInnen in Österreich, die jährlich am diffus großzelligen B-Zelllymphom oder an akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) erkranken, stellt sie eine vielversprechende Option dar.

Stabile Form von CD19

Bei einer CAR-T-Zell-Therapie häufig Nebenwirkungen müssen die CAR-T-

Zellen im Körper – ihre Verbreitung, Vermehrung und Funktion - überwacht werden.

Dabei spielt CD19 eine große Rolle, das aktuell bei der CAR-T-Zell-Therapie eines der relevantesten Zielmoleküle darstellt. Die den Patient*innen injizierten CAR-T-Zellen binden CD19 an der Oberfläche von Tumorzellen und können sie so zerstören. Künstlich hergestelltes CD19 kann als Detektionsmittel eingesetzt werden, denn es bindet im Blut von Patient*innen an die CAR-T-Zellen. Somit eignet sich dieses Molekül hervorragend, um die Aktivität der CAR-T-Zellen im Blut zu überwachen und die Behandlung frühzeitig anzupassen.

Bisher war CD19 allerdings äußerst instabil und schwer zu produzieren, und hier setzten nun Forscher*innen um Michael Traxlmayr vom Institut für Biochemie an der Universität für Bodenkultur (BOKU) Wien an: Sie entwickelten eine stabilere Form dieses Proteins. Dafür brachte Traxlmayr mit seinem Team zufällige Mutationen in das CD19-Protein ein. Unter mehreren Millionen Mutanten entdeckten die Wissenschaftler*innen das so genannte „SuperFolder CD19“, welches eine besonders hohe Qualität aufweist. „Mit dem SuperFolder CD19 exprimierten wir nun eine Variante des Proteins, die wesentlich stabiler und viel leichter herzustellen ist als der Wildtyp“, so Traxlmayr. Das SuperFolder CD19 ermöglicht es, die Aktivität der CAR-T-Zellen im Blut zu überwachen und die Behandlung frühzeitig anpassen.

„Für Wissenschaft wie auch Medizin ist es äußerst relevant, dass man untersuchen kann, ob und welche CAR-T-Zellsubtypen in der Blutprobe von Patienten und Patientinnen aktiv oder nicht aktiv sind“, erklärt Traxlmayr die Relevanz seiner Entdeckung. Er und sein Team ließen die Proteinvariante bereits patentieren und suchen derzeit nach Verwertungspartnern für das SuperFolder CD19.

as, 31.12.2021

Quellenangaben

[Presseaussendung der BOKU Wien vom 13.12.2021](#)

Originalpublikation:

[Laurent E., Sieber A., Salzer B. et al.: Directed Evolution of Stabilized Monomeric CD19 for Monovalent CAR Interaction Studies and Monitoring of CAR-T Cell Patients. ACS Synth. Biol. 2021, 10, 5, 1184–1198](#)