



Kritische Schwachstelle in CARs aufgedeckt Utl.: „Auftrag“ zur Entwicklung besserer CARs für hocheffiziente Krebs- Immuntherapien

(Wien, 07-07-2020) Die CAR-T-Zelltherapie ist eine neuartige revolutionäre Krebsbehandlung, bei der T-Zellen von PatientInnen unter Anwendung neuester immunologischer Forschungsergebnisse gentechnisch so verändert werden, dass sie, nachdem sie den Betroffenen mittels Infusion wieder zurückgegeben wurden, Tumorzellen zerstören können. ForscherInnen der Medizinischen Universität Wien haben nun aufgeklärt, warum CAR-T-Zellen Tumorzellen, welche ihre Tumor-Antigene in geringerer Anzahl exprimieren, nicht mehr eliminieren. Ihre in *Nature Immunology* veröffentlichte Studie zeigt, dass CAR-T-Zellen in solchen Fällen die Signalübertragung nur unzureichend starten, obwohl sie das Antigen eigentlich sehr effizient binden.

CAR-T-Zellen sind T-Zellen von PatientInnen, welche gentechnisch mit einem Chimären Antigen-Rezeptor (CAR) ausgestattet worden sind. Diese binden das Tumorantigen direkt auf der Tumorzelle und lassen dann die T-Zellen zu Tumorkillern werden. Die sogenannte CAR-T-Zell-Therapie ist eine vielversprechende Option für rund ein Fünftel der PatientInnen in Österreich, die jährlich an diffus großzelligen B-Zelllymphom oder an akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) leiden.

Bei bereits zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien zur Behandlung von B-Zell Lymphomen wird ein bestimmtes Protein (CD19) auf der Tumor-Oberfläche durch „scharf gemachte“ CAR-T-Zellen erkannt. Dockt der CAR nun in größerer Zahl an CD19-Moleküle an, veranlasst er die Zerstörung der Tumorzelle. Diese Art der Tumorantigen-Erkennung wird bei dieser Therapieform genutzt und eröffnet neben der bisherigen Standardtherapie (Immunchemotherapie) eine neue Behandlungsmöglichkeit für Krebs-PatientInnen, welche mit einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung bis hin zur vollständigen Heilung einhergeht. Bemerkenswert ist, dass diese Therapieform bei Lymphomen, die gegenüber Standardtherapien äußerst resistent sind, wirkt.

Venugopal Gudipati und Johannes Huppa vom Institut für Hygiene und Angewandte Immunologie der Medizinischen Universität Wien, Mitglieder des Comprehensive Cancer Center (CCC) der MedUni Wien und des AKH Wien und Lead-Autoren der Studie, haben nun mit Hilfe einer hochsensitiven Einzelmolekül-Mikroskopie-Methode (mit der man einzelne Moleküle ganz genau analysieren kann) und in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Würzburg und der BOKU in Wien herausgefunden, dass dieser Erkennungsmechanismus bei Tumorzellen, die ihre Antigendichte herunterreguliert haben, nicht mehr funktioniert, was in rund 50 Prozent der Behandlungen zu Tumorrückfällen führt.



Sie konnten zeigen, dass CAR-T-Zellen mindestens 1.000 Antigene benötigen, um ausreichend für eine Killer-Antwort stimuliert zu werden.

Natürlich vorkommende T-Zellen, die virusinfizierte Zellen mit Hilfe ihres T-Zell Rezeptors erkennen und dann bekämpfen, benötigen dafür lediglich 1-5 virale Antigene. „Unsere Studienergebnisse legen daher nahe, dass es zur nötigen Verbesserung der Antigenempfindlichkeit von CAR-T-Zellen und zur effizienten Bekämpfung von Tumoren unerlässlich ist, CARs zukünftig nach der Vorlage der Architektur der T-Zell-Rezeptoren zu entwerfen und nachzubauen. Wenn uns das gelingt, schöpfen wir große Hoffnungen, künftig über hochsensitive und hocheffiziente CARs zu verfügen“, erklären die Studienautoren. Das könnte auch dazu führen, dass man CAR-T-Zellen auch effektiv bei einer Vielzahl anderer Tumorarten mit geringer Tumorantigen-Expression einsetzen könnte. Ihre Erkenntnisse wurden nun im Top-Journal „*Nature Immunology*“ veröffentlicht.

CAR-T-Zell Aktivitäten an der Medizinischen Universität Wien und in Österreich

Damit es nicht allein bei Erkenntnissen bleibt, nutzen WissenschaftlerInnen und ÄrztInnen der Medizinischen Universität Wien ihr einzigartiges Knowhow und bestehende Synergien, um eigene Wiener CAR-Konzepte zu erarbeiten, mit dem Anspruch, diese schlussendlich in der Klinik zum Wohle Wiener Krebs-PatientInnen kostengünstig einzusetzen. Um möglichst allen infrage kommenden PatientInnen in Österreich CAR-T-Zelltherapien anbieten zu können, wurde zudem im April 2019 eine wissenschaftliche Plattform an der MedUni Wien gegründet und im Februar 2020 ein Österreichweites CAR-T-Zell Netzwerk ins Leben gerufen (www.meduniwien.ac.at/car-t). Die Medizinische Universität Wien übernimmt hier die Führung mit den Medizinischen Universitäten Graz und Innsbruck, dem Ordensklinikum Linz, dem St. Anna Kinderspital und dem LKH Salzburg als weitere Partner.

Service: Nature Immunology

“Inefficient CAR-proximal signaling blunts antigen sensitivity.” V. Gudipati, J. Rydzek, I. Doel-Perez, V. Dos Reis Gonçalves, L. Scharf, S. Königsberger, E. Lobner, R. Kunert, H. Einsele, H. Stockinger 1, M. Hudecek and J. B. Huppa. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0719-0>.

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr



Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.