

Förderkreis
Stammzellforschung

NEWS LETTER

Universitätsklinikum Heidelberg
Hämatologie Onkologie Rheumatologie

INTERVIEW

Prof. Dr. Marc Raab

BLUT.EV

Ein starker Partner

FORSCHUNG

**Immunologische
Therapien beim
Multiplen Myelom**

EINBLICK

**Wie entsteht
eine Leukämie**

UNTERSTÜTZEN SIE
UNSERE ARBEIT

Wenn Sie die Forschung und Entwicklung neuer Behandlungsstrategien in der Medizinischen Klinik V unterstützen möchten, können Sie hier durch Ihre Spende direkt helfen.

Bitte richten Sie ihre Überweisung an:

Universitätsklinikum Heidelberg
BW-Bank Stuttgart
IBAN: DE64 6005 0101 7421 5004 29
BIC: SOLADEST600

Verwendungszweck
D.10072040 (Med. Klinik V)

oder

Förderkreis Stammzellforschung / blut.eV, Weingarten
Volksbank Bruchsal-Bretten
IBAN: DE76 6639 1200 0030 7833 28
BIC: GENODE61BTT

Verwendungszweck
231222SF

Ihr direkter Weg zum
Online-Spendenformular



Wir bedanken uns gerne persönlich bei Ihnen und stellen Ihnen gerne eine Spendenquittung aus. Bitte geben Sie zu diesem Zweck bei der Überweisung Ihren Namen und Ihre Adresse an.

Bitte beachten Sie: Ohne die Angabe des Verwendungszwecks ist eine Zuordnung Ihrer Spende zum gewünschten Verwendungszweck nicht möglich.

GRUSSWORT



Liebe Leser*innen,

die letzte Ausgabe des Jahres 2022 steht unter dem Motto der Veränderung und Erneuerung. So gibt Prof. Marc Raab uns einen Einblick in die Sektion Multiples Myelom, deren neuer Leiter er seit Oktober ist. Vervollständigt wird der Einblick durch den Beitrag von Dr. Raphael Lutz zu neuen Therapien des Multiplen Myeloms.

Mit großer Freude darf ich Ihnen auch die Vorstellung von blut.eV ans Herz legen. Durch die kontinuierliche Arbeit und Unterstützung des Förderkreises Stammzellforschung ist der Verein auf vielen Wegen wirksam und seit Jahrzehnten erfolgreich. Der Beitrag gewährt uns einen Einblick in die vielfältigen Aktivitäten und die Menschen, die den Verein am Laufen halten.

Seit langen Jahren wird die Forschung am Universitätsklinikum Heidelberg von der José Carreras Leukämie Stiftung gefördert. Daher freuen wir uns auch im Jahr 2023 über die Unterstützung und dürfen Ihnen zwei exemplarische Projekte vorstellen.

Wie immer blicken wir auch auf aktuelle hämatologische Forschung und gehen gemeinsam mit Forschern des UKHD und DKFZ der Frage nach „Wie entsteht eine Leukämie“. Die Ergebnisse erlauben den Forschern Therapien künftig noch wirksamer zu gestalten und weiterzuentwickeln.

Im Namen des Förderkreis Stammzellforschung und der Medizinischen Klinik V wünsche ich Ihnen eine frohe Adventszeit, einen guten Start ins neue Jahr und danke herzlich für Ihre anhaltende Unterstützung und Ihr Interesse.

Ihr Karl Klein
Vorsitzender des Kuratoriums Stammzellforschung

Im Gespräch mit Prof. Dr. Marc Raab

AUTOR
Redaktion



Als neuer Leiter der Sektion Multiples Myelom der medizinischen Klinik V knüpft Prof. Raab an bestehende Strukturen an und blickt in die Zukunft neuer Therapien und Angebote.

Prof. Raab, dürfen wir Sie für die Leserinnen und Leser um eine kurze Begriffsklärung bitten? Was ist ein Multiples Myelom?

Der Begriff Multiples Myelom umfasst die Erkrankung von Immunzellen des Knochenmarks. Ausgehend von Plasmazellen, deren Aufgabe die Antikörperproduktion zur Immunabwehr ist, entwickelt sich dann die Erkrankung. Entartete Immunzellen vermehren sich im Knochenmark und verursachen Folgeerscheinungen, die wiederum mit typischen Symptomen verbunden sind. Als Folge der Immunschwäche wird eine besondere Infektionshäufigkeit beobachtet. Die Blutarmut wird angezeigt durch anhaltende Abgeschlagenheit und Leistungsrückgang. Knochenschäden äußern sich z. B. durch Rückenschmerzen und Schädigungen der Niere durch Einschränkungen des Flüssigkeitshaushalts und Ödeme.

Welche Therapien gibt es? Gibt es eine Standard-Therapie im Bereich des Multiplen Myeloms?

Neben einer klassischen Chemotherapie, die in bestimmten Situationen immer noch erfolgreich eingesetzt wird, wird das Multiple Myelom heutzutage mit einer sehr spezifischen medikamentösen Therapie behandelt. Die Wirkstoffe sind auf diese Erkrankung zugeschnitten. Bei jüngeren Patienten ist die autologe – also die eigene – Stammzelltransplantation ein wichtiger Baustein der Therapie. Diese Stammzelltransplantation kann in Heidelberg ambulant durchgeführt werden. Hier ist das Universitätsklinikum in einer Vorreiterrolle in Deutschland. Den Patient*innen wird so ein mehrwöchiger stationärer Aufenthalt erspart.

Aktuell verändern neue Immuntherapieansätze die klassischen Behandlungspfade. Mit Vertretern der zellbasierten (CAR-Ts) oder der Antikörper-basierten (Bispezifische Antikörper) Immuntherapie kann auch bei mehrfachvorbehandeltem Multiplen Myelom eine wirkungsvolle Therapie angeboten werden. Heidelberg ist eines der ersten Zentren, dass diese Therapien in der täglichen Routine einsetzt.

Foto: Universitätsklinikum Heidelberg

Die Erkrankung ist sehr komplex und kann unterstützend therapeutisch begleitet werden, wie ist das in der Sektion MM gelöst?

Ein Multiples Myelom ist in besonderem Maße eine Erkrankung, die therapeutisch interdisziplinär betrachtet werden sollte. Verschiedene Fachrichtungen, wie Radiologie, Nephrologie, Neurologie, Radioonkologie, und Orthopädie arbeiten dazu zusammen. Wir bieten beispielsweise eine eigene Sprechstunde zur orthopädischen Bewegungstherapie am NCT an, die fachärztlich betreut ist. Im Bereich der Forschung blicken wir auch auf die Zusammenhänge von Ernährung und Therapie oder die Hintergründe von Knochenschäden.

Die Sektion MM ist besonders engagiert in klinischen Studien zur Etablierung neuer Therapien. Welche Studien laufen gerade oder beginnen in Kürze? Wie sehen die Einschlusskriterien aus?

Die therapeutischen Erfolge und die rasante Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten sind nur durch die Teilnahme der Patient*innen an klinischen Studien möglich geworden und werden auch künftig den Unterscheid machen. Anlaufende Studien umfassen moderne Immuntherapien in einer frühen Erkrankungsphase nach Erstdiagnose. Die Weiterentwicklung der Therapien gehen mit großem Anteil auf die langjährige Leistung von Prof. Goldschmidt und der GMMG Studiengruppe zurück. Er hat zum 1. Oktober die Leitung der Sektion Multiples Myelom an mich übergeben, bleibt jedoch an vorderster Stelle der GMMG aktiv. Ich denke, seine Arbeit über mehrere Jahrzehnte hier in Heidelberg kann man nicht hoch genug einschätzen und wurde hochverdient mit dem Deutschen Krebspreis des Jahres 2018 gewürdigt.

Welche Informationsangebote haben Sie für die MM-Patient*innen geschaffen?

Um unsere Patient*innen umfassend über ihre Erkrankung und die zur Verfügung stehenden Therapie zu informieren, haben wir die Heidelberger Myelomtage als jährlich im September stattfindende, persönliche Austauschmöglichkeit und Schulungsangebot etabliert. Zudem arbeiten wir eng mit den Selbsthilfegruppenorganisationen in Deutschland zusammen, die den Austausch unter Betroffenen ermöglichen. Und in der Pandemie haben wir ein neues, sehr erfolgreiches Format mit Online Patientenforen geschaffen. Hier gibt es monatlich einen thematischen Vortrag und im Anschluss die Möglichkeit zum direkten Austausch und weiteren Fragen.

Ein starker Partner und seit über 25 Jahren unermüdlich aktiv - blut.eV

AUTOR*INNEN

Susanne Bogner, Katharina Ottinger

Die Suche nach der Nadel im Heuhaufen... begann für blut.eV, Bürger für Leukämie- und Tumorerkrankte im Herbst 1995. Gudrun M., Kollegin und Freundin der Gründer von blut.eV, war an Leukämie erkrankt und benötigte dringend eine Stammzelltransplantation. In den wenigen, damals vorhandenen Dateien fand sich kein passender Spender. Mit einem eindringlichen Appell richteten sich Gudruns Kollegen, Freunde und ihre Familie an die Bevölkerung in ihrem Wohnort und baten um Hilfe. Mehr als 1.500 Menschen gaben daraufhin bei einer ersten Typisierungsaktion eine Blutprobe ab und ließen sich als Stammzellspender registrieren. Für Gudrun M. wurde zwar ein Spender gefunden, den Krebs konnte sie leider trotzdem nicht besiegen. Aber ihr Schicksal brachte einen Stein ins Rollen. Über 106.000 Spender konnten bis heute gewonnen und vielen Menschen mit einer Stammzellspende die Chance auf Heilung geschenkt werden. Seit 2013 ist im oberbayerischen Königsdorf als erster „Ableger“ des Vereines die blut.eV Regionalgruppe Oberbayern aktiv.

Ansprechpartner für Patienten und Angehörige

Im Laufe der Jahre wurde blut.eV für viele Menschen Ansprechpartner bei Leukämiediagnosen und auch anderen Krebserkrankungen. Die Zusammenarbeit mit Krankenhäusern in Freiburg, Karlsruhe, Heidelberg, München sowie Wolfratshausen und das Engagement in Verbänden wie der Deutschen Leukämiehilfe, der Krebsgesellschaft Baden-Württemberg und der Bayerischen Krebsgesellschaft ermöglichte den Aufbau eines soliden Netzwerkes, das Patienten individuell zur Verfügung gestellt werden kann. Im Raum Karlsruhe trifft sich seit 2001 regelmäßig eine Selbsthilfegruppe für Leukämie- und Lymphompatienten, die unter dem Dach von blut.eV beheimatet ist.

Der Förderkreis Stammzellforschung

Im Juli 2006 wurde unter dem Dach von blut.eV der „Förderkreis Stammzellforschung“ gegründet mit dem Ziel, die Forschungsaktivitäten der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg zu unterstützen. Wissenschaftler und Ärzte erforschen die grundlegenden Mechanismen, die für die Reifung und Entwicklung von adulten Stammzellen verantwortlich sind und untersuchen das Potenzial dieser Zellen für die regenerative Medizin sowie für die Behandlung von Leukämie- und Lymphomkrankungen. Seit Gründung des Förderkreises Stammzellforschung konnte dieser die Forschungsaktivitäten mit über 500.000 € unterstützen.

Herzensprojekte

Bedingt durch die zahlreichen Kontakte mit Patienten und deren Angehörigen konnte blut.eV im Laufe seiner Vereinstätigkeit klar erkennen, womit die Qualität der Versorgung von Patienten stark verbessert werden kann. Aus diesen Erkenntnissen wurden viele Projekte gestartet. Einige davon sind mittlerweile fest in die Therapiekonzepte der medizinischen Versorgung integriert. Beispiele dafür sind die Palliativmedizin, die Onkopsychologie oder OnkoWalking, also Sport bei Krebs. Das neueste Projekt von blut.eV hat vier Beine und ist extrem fotogen. Hannes, der Besuchshund, verhilft Patienten und Angehörigen auf der Palliativstation des Städtischen Klinikums Karlsruhe zu ein paar unbeschwerten und frohen Momenten im Klinikalltag, ein Geschenk in einer so stress- und angstbeladenen Lebensphase.

Seit über 25 Jahren

2021 konnte blut.eV auf 25 Jahre Vereinstätigkeit zurückblicken. Mit einem verjüngten Arbeiterteam und einem erfahrenen Vorstand freut sich der Verein auf viele weitere Jahre erfolgreicher Arbeit.

blut.eV
Bürger für Leukämie-
und Tumorerkrankte

①

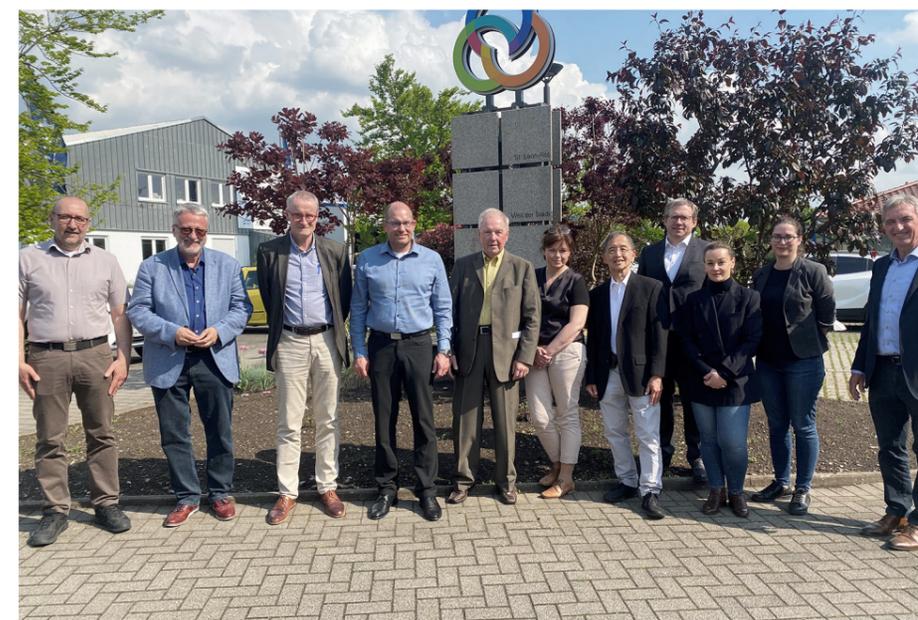


②

Fotos: Fabry/ Andrea Fabry/ Katja Rull

- ① Neue Unterstützung von vierbeiniger Seite
- ② Ein starkes Team im Einsatz
- ③ Kuratorium Stammzellforschung zu Gast bei Nussbaum Medien

③



Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung fördert Forschung in Heidelberg

Deutsche José Carreras-Leukämie-Stiftung vergibt rund 800.000 Euro an zwei Krebsforschungsprojekte in Heidelberg. Forschende des Universitätsklinikums Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums entwickeln eine personalisierte Zelltherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Mit molekularen Analysen möchten Wissenschaftler und Ärzte des Universitätsklinikums Heidelberg verstehen, warum bei der Akuten Myeloischen Leukämie medikamentöse Therapien nach einiger Zeit ihre Wirkung verlieren.



Die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung unterstützt zwei Projekte in Heidelberg zur Erforschung neuer Therapieansätze beim Multiplen Myelom und der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). In den Projekten sollen molekulare Analysen jeweils Antworten dazu liefern, welche Zellen des Immunsystems Krebszellen passgenau erkennen und warum Patientinnen und Patienten trotz medikamentöser Therapie einen Rückfall erleiden.

Weitere Informationen im Internet:



Foto: Universitätsklinikum Heidelberg

Multiples Myelom: Krebspezifische Immunzellen für die Therapie nachbauen

Für ihre Arbeit an einer personalisierten Zelltherapie erhalten Forschende und Ärzte der Sektion Multiples Myelom an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) rund 493.000 Euro für einen Zeitraum von drei Jahren.

Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung der blutbildenden Zellen. Das Team um Dr. Mirco Friedrich, Arzt und Wissenschaftler am UKHD und DKFZ, möchte nun mehr über Funktion, Vielfalt und Eigenschaften der patienteneigenen Immunzellen herausfinden, welche die Krebszellen im Knochenmark bekämpfen. T-Zellen sind hierbei die wichtigste Waffe. Sie finden infizierte oder entartete Zellen im Körper, binden und zerstören sie. Von besonderem Interesse sind deshalb die T-Zellen der Patientinnen und Patienten, die über ihre Oberflächeneiweiße –

dem sogenannten T-Zell-Rezeptor – die Krebszellen erkennen. Durch DNA-Sequenzierung entschlüsseln die Wissenschaftler den Bauplan der Rezeptoren, um sie dann im Labor künstlich herzustellen und gegen Myelomzellen zu testen. „Die molekularen Analysen bringen uns neue Erkenntnisse und die Grundlage dafür, um eine personalisierte Krebs-Immuntherapie zu entwickeln. In Zukunft würden wir so Tumorpatienten gesunde Immunzellen entnehmen, sie im Labor verändern, sodass sie die patienteneigenen Krebszellen genau erkennen und diese dem Patienten per Infusion zurückgeben“, erklärt Dr. Mirco Friedrich, der gemeinsam mit Prof. Dr. Marc-Steffen Raab, Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt (UKHD) und Prof. Dr. Stefan Eichmüller (Arbeitsgruppe GMP & T-Zelltherapie am DKFZ) die Förderung für dieses Projekt von der Stiftung erhält.

Akute Myeloische Leukämie: Resistenzmechanismen verstehen

Warum verlieren medikamentöse Krebstherapien nach einiger Zeit ihre Wirksamkeit? Und wie lässt sich das verhindern? Dieser Frage geht Professor Dr. Carsten Müller-Tidow, Ärztlicher Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie am UKHD, gemeinsam mit seinem Team nach. Die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung fördert das Forschungsprojekt für einen Zeitraum von drei Jahren mit rund 292.000 Euro.

Die AML ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und betrifft überwiegend Menschen ab dem 60. Lebensjahr. Eine intensive Chemotherapie ist aufgrund der vorhandenen Begleiterkrankungen jedoch oft nicht möglich. Zur Therapie erhalten die Betroffenen daher meist kombinierte Medikamente.

Der Wirkstoff Venetoclax begünstigt das Absterben der Krebszellen und Substanzen wie Azacytidin (AZA) verbessern die Blutbildung. Diese Behandlung ist in der Regel erfolgreich. Dennoch kann es im weiteren Verlauf zu einem Rückfall kommen. „Warum die Krebszellen resistent werden und welche molekularen Mechanismen und Signalwege dem zugrunde liegen, ist bisher unklar“, berichtet Prof. Müller-Tidow. Die Forschenden erhoffen sich nun durch vertiefende Analysen zu verstehen, wie die Krebszellen den Therapien entkommen und wie sich die Wirksamkeit wieder steigern lässt.

Immunologische Therapien beim Multiplen Myelom

AUTOR

Dr. med. Raphael Lutz

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6000 Menschen an der hämatologischen Systemerkrankung Multiples Myelom. Diese Erkrankung entsteht durch klonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark. Während gutartige Plasmazellen ein wichtiger Bestandteil der Immunabwehr sind, führt die Vermehrung bösartiger Plasmazellen zu systemischen Endorganschäden. Trotz der Entwicklung von vielfältigen Therapiemöglichkeiten erleiden die meisten Patient:innen Erkrankungsrückfälle (rezidiertes Myelom) und sprechen im weiteren Verlauf nicht mehr auf die Therapie an (refraktäres Myelom). Daher gibt es einen hohen Bedarf für innovative Therapieansätze um eine möglichst langfristige erkrankungsfreie Phase (Remission) zu erreichen und Patienten mit refraktärem Myelom Therapieoptionen zu ermöglichen.

Die wesentlichen 3 Wirkstoffklassen in der Therapie des Multiplen Myeloms sind die Proteasom-Inhibitoren (u.a. Bortezomib, Carfilzomib), Immunomodulatoren (u.a. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid) und monoklonale Anti-CD38 Antikörper (u.a. Daratumumab, Isatuximab).

Monoklonale Antikörper als etablierter Bestandteil der Myelomtherapie

In den letzten Jahren konnten sich monoklonale Antikörper als integrale Therapiekomponente in der Erstlinien- und Rezidivtherapie etablieren. Die bedeutendsten Vertreter dieser Substanzklasse sind gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet, welches in der Regel auf Plasmazellen in höchster Dichte zu finden ist. Die Bindung der Antikörper auf Plasmazellen hat zum einen direkte zelltoxische Effekte, zum anderen können körpereigene Immunzellen die Antikörper als Marker nutzen um bösartige Plasmazellen zu attackieren. Der monoklonale CD38-Antikörper Daratumumab ist fester Bestandteil der Erstlinientherapie beim Multiplen Myelom analog der CASSIOPEIA Studie bei transplantierbaren Patient:innen und der MAIA Studie bei älteren Patient:innen. In der GMMG HD7 Studie wurde Isatuximab als weiterer CD38-Antikörper geprüft und konnte in der Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason vielversprechende Ergebnisse bei neudiagnostizier-

ten Myelompatienten erreichen. Beide Antikörper sind beim rezidierten Myelom in Kombinationstherapien zugelassen und haben zu beeindruckenden Überlebensraten geführt. Der SLAMF7-Antikörper Elotuzumab, welcher gegen ein anderes Oberflächenmerkmal auf Plasmazellen gerichtet ist, ist ebenso in der Kombination mit weiteren Substanzen bereits beim rezidierten Myelom einsetzbar.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody Drug Conjugates, ADC)

Beim „triple-class“ refraktären Myelom (= Resistenz gegenüber je einem Vertreter der Substanzklassen Proteasom-Inhibitoren, Immunomodulatoren und Anti-CD38-Antikörpern) und mindestens 4 Vortherapien ist bereits seit 2020 die Monotherapie mit dem ADC Belantamab-Mafodotin zugelassen. Diese Substanz ist die erste zugelassene Substanz, welche gegen das präferentiell auf Myelomzellen exprimierte B-Zell-Reifungsantigen (B cell maturation antigen, BCMA) gerichtet ist. Der BCMA-Antikörper Belantamab ist mit dem Zytostatikum Monomethylauristatin F bewaffnet. Nach Einschleusung des ADC in die Zelle vermittelt dieses Zytostatikum den Zelltod der Myelomzelle. In der zulassungsrelevanten DREAMM-2 Studie hatte sich gezeigt, dass etwa ein Drittel der stark vorbehandelten Myelompatienten auf das ADC ein Ansprechen zeigte. Als neuartige Nebenwirkung

wurde insbesondere eine Keratopathie (= Hornhautveränderung am Auge) beschrieben, die mit einer Beeinträchtigung des Sehvermögens einhergehen kann. In aktuellen klinischen Prüfungen, an denen sich auch das Myelomzentrum Heidelberg unter Leitung von Prof. Raab beteiligt, wird die Wirksamkeit der Substanz in früheren Therapielinien in Kombinationstherapien geprüft (DREAMM-8 und DREAMM-9 Studie).

Bispezifische Antikörper als neue Hoffnungsträger auf dem Vormarsch

Bispezifische Antikörper binden sowohl an eine Zielstruktur auf Tumorzellen als auch gleichzeitig an T-Zellen. Hierdurch bringt der Antikörper körpereigene T-Zellen in unmittelbare Nachbarschaft zu den Plasmazellen und erleichtert die Interaktion der beiden Zelltypen. In der Folge können T-Zellen direkt an die Myelomzellen anknüpfen und deren Zelltod herbeiführen. Die meisten bispezifischen Antikörper richten sich hierbei gegen BCMA (B cell maturation antigen), aber auch andere Zielstrukturen wie CD38, GPRC5d und FcRH5 stellen vielversprechende Angriffspunkte dar. Bisher wurden in Deutschland keine bispezifischen Antikörper für die Therapie des Multiplen Myeloms zugelassen, es finden sich aber mehr als 10 Antikörper in verschiedenen Stadien der klinischen Entwicklung. JNJ-64007957 (Teclistamab) ist ein gegen BCMA und CD3 gerichteter subkutan einsetzbarer bispezifischer





Antikörper. In der kombinierten Phase I/II Studie MajesTEC-1 wurde eine Gesamtansprechrates von 63% bei stark vorbehandelten Patient:innen beobachtet. Bei vielen Patienten konnte eine langanhaltende Remission erreicht werden. Stand November 2022 kann die Substanz refraktären Myelompatient:innen in Deutschland jedoch nur im Rahmen eines Härtefallprogramms zugänglich gemacht werden. In einer auch in Heidelberg rekrutierenden Phase III Studie (MajesTEC-3), wird aktuell die Kombinationstherapie von Daratumumab mit Teclistamab im Vergleich zu einer Standardtherapie bei Patient:innen im 1.-3. Rezidiv erprobt. Und auch in der Erstlinie wird in Kürze die GMMG-HD10/ DSMM-XX Studie in Heidelberg initiiert werden, bei der bereits neudiagnostizierte Myelompatient:innen den bispezifischen Antikörper Teclistamab in einer Kombinationstherapie erhalten werden. Ein weiterer BCMA gerichteter bispezifischer Antikörper ist PF-06863135 (Elranatamab), welcher in einer Phase II Studie MagnestisMM III vielversprechende Ergebnisse zeigte mit einer Gesamtansprechrates von 61%. Auch dieser bispezifische Antikörper ist bei mehrfach refraktären Patient:innen aktuell nur im Rahmen eines Härtefallprogramms zugänglich. Bei den bispezifischen Antikörpern ist neben der erhöhten Infektionsrate das Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) eine der häufigsten Nebenwirkungen. Beim CRS handelt es sich um eine systemische Entzündungsreaktion ausgelöst

durch eine übermäßige Freisetzung von Entzündungsbotenstoffen aus Immunzellen. Diese neuartige Nebenwirkung tritt bei über 50% der behandelten Patient:innen auf und lässt sich jedoch mittels entsprechender Begleittherapie gut kontrollieren.

Aktueller Stand der CAR T Zell Therapie beim Multiplen Myelom

Die chimäre Antigenrezeptor (CAR)- T Zell Therapie basiert auf genetischen Veränderungen von T- Zellen. Hierbei werden den Patient:innen T Zellen entnommen und mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet. Diese CARs binden ähnlich wie monoklonale Antikörper an bestimmte Zielstrukturen wie BCMA auf Myelomzellen und lösen in der Folge eine Aktivierung der CAR-T Zellen aus, welche zur Bekämpfung der erkannten Tumorzelle führen soll. Das Toxizitätsprofil umfasst neben dem bereits beschriebenen CRS eine immunvermittelte Neurotoxizität (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) und anhaltende Einschränkungen der Blutbildung. Basierend auf der Phase II KarMMA Studie wurde Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel) 2021 in Deutschland als erste CAR- T Zelltherapie zugelassen. Die Therapie kann bei „triple-class“ refraktären Patient:innen mit mindestens 3 Vortherapien bei der Krankenkasse beantragt werden. Die Gesamtansprechrates in der Zulassungsstudie lag bei beeindruckenden 73%. Bei

81% kam es zu einem CRS, jedoch nur bei einem 5,4 % zu einer schwerwiegenderen Verlaufsform. Relativ häufig kam es auch zu einem ICANS bei 18% der Teilnehmer. Ide-Cel wird in der KarMMA-2 Studie aktuell auch bei Patienten mit frühem Progress oder unzureichendem Ansprechen nach Erstlinientherapie untersucht. Zudem wird Ide-Cel beim rezidivierten/refraktären Myelom im Vergleich zur Standardtherapie erprobt (KarMMA-3).

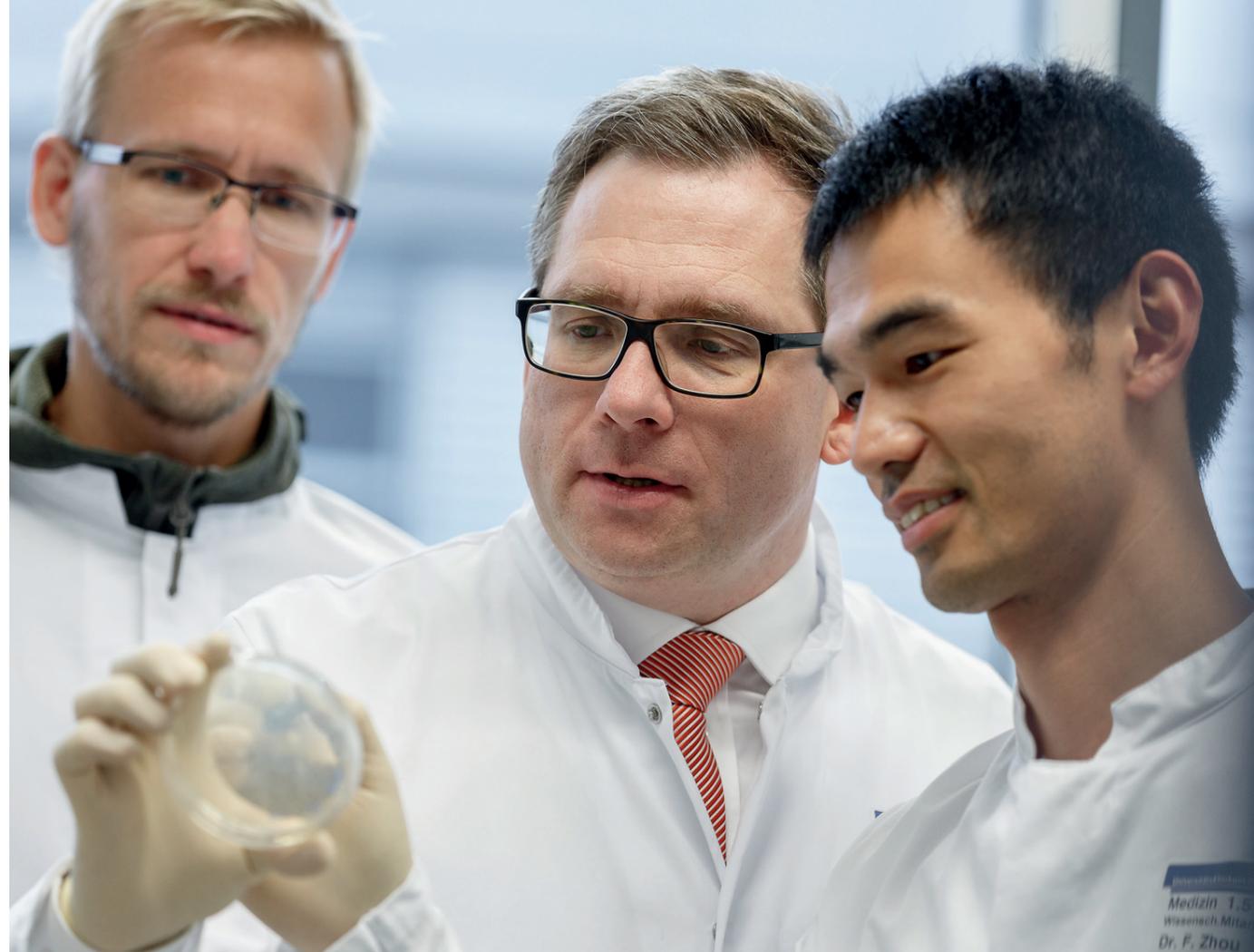
In diesem Jahr wurde in Deutschland mit Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-Cel) das zweite gegen BCMA gerichtete CAR- T Zell Produkt bei refraktären Myelompatienten zugelassen, allerdings ist Cilta-Cel Stand November 2022 in Deutschland noch nicht auf dem Markt. In der Phase 1b/2 Studie CARTITUDE-1 lag in einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv das Gesamtansprechen bei beeindruckenden 85%. Bei über zwei Dritteln der Patienten wurde sogar eine komplette Remission beobachtet. Das Myelomzentrum Heidelberg wird zeitnah in 2 Studien zu Cilta- Cel einschließen (CARTITUDE-5, CARTITUDE-6). Hier werden auch neue Wege geprüft, wie beispielsweise der Einsatz von Cilta-Cel als konsolidierende Therapie im Vergleich zur Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation als bisheriger Therapiestandard.

Zusammenfassung und Ausblick

Immunologische Therapieansätze haben bereits Einzug erhalten in die Standardtherapie beim Multiplen Myelom. Insbesondere in der „triple-class“ refraktären Situation können neuartige Therapieansätze mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, bispezifischen Antikörpern und CAR-T Zellen schon als Monotherapie beeindruckende Ansprechrates erzielen. Bispezifische Antikörper gegen BCMA sind am weitesten in der Entwicklung fortgeschritten und werden bereits auch in früheren Therapielinien und in Therapiekombinationen überprüft. Im Vergleich zu CAR- T Zellen bedürfen sie keiner aufwändigen Vorbereitung des Patienten und sind daher schnell einsetzbar. CAR- T Zell Therapien zeigen beeindruckende Ergebnisse und sind bereits nach Genehmigung durch die Krankenkasse verfügbar. Allerdings ist der logistische Aufwand der CAR- T Zell Herstellung sehr zeitaufwändig und kommt daher bei Patient:innen mit hohem Therapieerfordernis oft zu spät. Offene Fragen ergeben sich durch fehlende Langzeiterfahrungen der obigen Therapien zum Beispiel hinsichtlich der Langzeittherapieeffekte. Zudem bleibt abzuwarten, wie die Verträglichkeit in Kombination mit den anderen Wirkstoffen ist. Eine besondere Herausforderung wird es bei der Vielzahl der Behandlungsoptionen eine optimale Therapiesequenz zu finden.

Wie entsteht eine Leukämie

Foto: Universitätsklinikum Heidelberg



AUTOR
Redaktion

Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen des Universitätsklinikums Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums und der HI-STEM gGmbH* haben einen neuen Mechanismus zur Selbsterneuerung von Leukämie-Stammzellen gefunden. Studienergebnisse helfen, den aggressiven Verlauf bei akuter myeloischer Leukämie besser zu verstehen.

Nahezu alle Gewebe unseres Körpers enthalten Stammzellen, die sich unbegrenzt teilen können und darüber hinaus in der Lage sind, eine große Anzahl verschiedener ausgereifter Zelltypen zu bilden. Auch manche Krebszellen haben diese Fähigkeit und machen Tumoren besonders aggressiv und widerstandsfähig gegenüber Therapien. Insbesondere bei Blutkrebs sind solche Leukämienstammzellen beschrieben. Welche molekularen Mechanismen diese Tumorstammzellen ausmachen, erforscht ein Forscherteam des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD), des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Stammzellinstituts HI-STEM bei der akuten myeloischen Leukämie (AML). In der Fachzeitschrift „Cancer Discovery“ beschreiben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler einen völlig neuen molekularen Mechanismus, der normale Leukämiezellen zu den besonders gefährlichen Leukämienstammzellen macht. AML ist eine besonders aggressive Krebserkrankung des blutbildenden Systems: Etwa 50 Prozent der Betroffenen erleiden nach der Therapie einen Rückfall, der auf überlebende Leukämie-Stammzellen zurückzuführen ist.

RNA-Methylierung steuert Mechanismus zur Selbsterneuerung und macht Krebszellen aggressiv

Das Heidelberger Team konzentrierte seine Arbeiten auf die Molekülgruppe der sogenannten ribosomalen

Ribonukleinsäuren (rRNA). Die rRNA bildet zusammen mit weiteren Komponenten die „Eiweißfabriken“ der Zellen, die Ribosomen. Hier werden alle für die Zellfunktion benötigten Proteine aus ihren Bestandteilen zusammengesetzt. Frühere Forschungsarbeiten im Team von Professor Müller-Tidow hatten die Vermutung nahegelegt, dass bestimmte chemische Modifikationen (Methylierungen) an der rRNA die Krebsentwicklung beeinflussen können.

Für ihre Experimente transplantierten die Forschenden menschliche AML-Zellen, die ein Schlüsselprotein für diesen Methylierungsprozess bilden können, in Mäuse. Auf diese Weise ließ sich die Methylierung der rRNA in den Krebszellen der Tiere funktionell untersuchen. Die Forscher zeigten, dass AML-Stammzellen hochspezifische und dynamisch regulierte Methylierungsmuster an den rRNA-Molekülen tragen. Diese Methylmarkierungen beeinflussen, welche Proteine die Leukämie-Stammzellen vorrangig bilden. Auch die Fähigkeit zur Selbsterneuerung – das wichtigste Merkmal einer Krebsstammzelle – wird über diesen Mechanismus stimuliert.

„Unsere Arbeiten erlauben völlig neue Einblicke in die bisher noch kaum verstandenen molekularen Mechanismen, die Leukämie-Stammzellen so gefährlich machen“, erklärt Professor Andreas Trumpp, Leiter der Abteilung „Stammzellen und Krebs“ am DKFZ und Direktor von HI-STEM. Professor Carsten Müller-Tidow,

Ärztlicher Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie am UKHD, berichtet: „Seit langem bereits kennen wir Methylierungen des Erbguts als wichtigen Steuermechanismus, der die Aggressivität von Tumorzellen reguliert. Wir konnten nun erstmals zeigen, dass auch die Methylierung von rRNA-Molekülen der Krebszellen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. Wir hoffen, dass wir auf Basis unserer Ergebnisse zukünftig neue Therapieansätze entwickeln können, die auch die ansonsten resistenten Leukämienstammzellen vernichten und damit die Leukämie endgültig besiegen.“

LITERATUR

Zhou F, Aroua N, Rohde C, et al. A dynamic rRNA ribomethylome drives stemness in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2022; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36259929/>

* Das Heidelberger Institut für Stammzellforschung und experimentelle Medizin (HI-STEM) gGmbH wurde 2008 als Public-Private-Partnership vom DKFZ und der Dietmar Hopp Stiftung gegründet.

BENEFIZKONZERT

SAP Sinfonieorchester zu Gunsten des Förderkreises StammzellForschung und blut.eV

26.3.2023

Rokokotheater
Schwetzingen

Kartenvorverkauf über
www.blutev.de

SINFONIE 
ORCHESTER
making the world sound better

Foto: SAP Sinfonieorchester

KURATORIUM

Karl Klein, MDL a.D.
Vorsitzender des Kuratoriums
Förderkreis StammzellForschung

Bruno Gärtner, Bürgermeister a.D. Dielheim

Dr. Rainer Strickler, ehem. Leiter des Zentralbereichs
Planung und Controlling, BASF,
stellvertretender Kuratoriumsvorsitzender

Prof. Dr. Anthony Ho, ehem. Ärztlicher Direktor der
Abteilung Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum Heidelberg

Werner Pfisterer, MdL a. D., Stadtrat

Christiane Staab, MdL

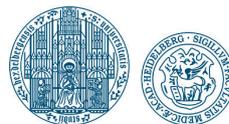
DACHORGANISATION

blut.eV
Bürger für Leukämie- und Tumorerkrankte

Wilzerstraße 19, 76356 Weingarten
Telefon: 07244 6083-0
Fax: 07244 6083-20
Mail: info@blutev.de
www.blutev.de

blut.eV
Bürger für Leukämie-
und Tumorerkrankte


Förderkreis
StammzellForschung



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Sie möchten den Newsletter künftig nicht mehr erhalten? Senden Sie uns bitte eine Email an: Info.MedV@med.uni-heidelberg.de