https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/3674

Gen-ethischer Informationsdienst

Hoffnung mit Nebenwirkungen

Neue Gentherapien gegen Krebs

AutorIn
Isabelle Bartram

Genome Editing an Keimzellen und Embryonen ist aufgrund ethischer Bedenken und methodischer Probleme noch weit entfernt von einer ersten klinischen Anwendung am Menschen. Somatisches *Genome Editing* an lebenden Menschen - mit nicht-vererbbaren Genomveränderungen - hat dagegen längst die Klinik erreicht. (pdf)

Die neue Technologie trifft dabei auf eine Form der Gentherapie, die sich seit den 90er Jahren in der Entwicklung befindet und seit ihrer ersten klinischen Anwendung als neues Wundermittel der Krebstherapie gehandelt wird: so genannte CAR-T-Zellen. Die vermeintliche Präzision der *Genome Editing*-Methode CRISPR-Cas9 soll die CAR-T-Zellen-Therapie nun vom letzten Heilversuch zur Standardtherapie aufwerten. Diese Erwartung erhielt zuletzt durch mehrere Todesfälle in verschiedenen klinischen Studien einen Dämpfer. Um in die Zukunft von somatischen *Genome Editing* zu blicken, lohnt es sich also, den gegenwärtigen Stand der Technologie der CAR-T-Zellen genauer zu betrachten.

Hinter der CAR-T-Zelltherapie steht die Idee, das Immunsystem zur Krebsbekämpfung rekrutieren zu können. Krebszellen gelingt es durch verschiedene Mechanismen, dem Immunsystem zu entkommen. Also werden körpereigene oder gespendete T-Zellen, eine Form von weißen Blutkörperchen der Immunabwehr, im Labor mit künstlichen Rezeptoren, sogenannten „Chimären Antigen-Rezeptoren“ (CAR), ausgestattet. Sie sollen bestimmte Eiweiße auf der Tumoroberfläche erkennen. Die genetisch veränderten und vermehrten Zellen werden anschließend in die Patient_innen eingebracht um deren Tumorzellen gezielt zu zerstören.

Unvermeidbare Nebenwirkungen

Während CRISPR-Cas9 vor allem in der präklinischen Entwicklung eine Rolle spielt, gibt es bereits mehrere hundert abgeschlossene und noch laufende Studien mit CAR-T-Zellen, die mit anderen Methoden hergestellt werden. Und sie zeigen, dass der Therapieansatz Probleme mit sich bringt, die zum jetzigen Zeitpunkt einem Einsatz jenseits letzter Heilversuche entgegen stehen, auch wenn CRISPR-Cas9 für eine präzisere Veränderung der Zellen sorgen würde. Denn die Infusion der veränderten T-Zellen löst bei einem großen Teil der Patient_innen schwere Nebenwirkungen aus. Einmal durch die CAR-T-Zellen aktiviert, ist die Immunreaktion schwer zu kontrollieren, und ihr Ausmaß ist nicht vorhersehbar. Oft tritt ein „Zytokinsturm“ auf, der reversibel aber potenziell tödlich ist. Dabei führen die vom Immunsystem freigesetzten Botenstoffe zu grippeartigen Symptomen wie Übelkeit und hohem Fieber - das anzeigt, dass die Therapie wirkt aber

gleichzeitig lebensgefährlich ist. Eine Hauptschwierigkeit des Therapieansatzes sind *On-Target/Off-Tumor*-Effekte, zielgerichtete Aktivitäten der CAR-T-Zellen, die sich gegen gesundes Gewebe richten. Ob dies mit dem bisherigen Ansatz zu verhindern sein wird, ist zweifelhaft, da beim Design der chimären Rezeptoren Zielstrukturen gewählt werden, die auf der Oberfläche von Tumoren, aber auch auf gesunden Zellen zu finden sind. Nur wenige potenzielle Zielstrukturen für CAR-T-Zellen sind nur auf Tumorzellen und auf verzichtbarem Gewebe zu finden.

Im November letzten Jahres brachte die Nachricht von mehreren Todesfällen in der Phase II-Studie „Rocket" den Enthusiasmus um CAR-T-Zellen zum Stocken. Bei der US-amerikanischen Studie mit Leukämiepatient_innen der Biotech-Firma *Juno Therapeutics* waren schon im Juli drei Menschen an tödlichen Hirnödemen gestorben. Die Firma hatte dem Medikament *Fludarabin* die Schuld gegeben und die Studie war ohne das Medikament weitergeführt worden. Doch vier Monate später starben zwei weitere Patient_innen an denselben Nebenwirkungen.1 Im März 2017 gab Juno bekannt, dass es sein in der Studie verwendetes CAR-T-Zell-Produkt *JCAR015* nicht weiterentwickeln will.2

Dies waren nicht die ersten Todesfälle unter Anwendung dieser Technologie in klinischen Studien. Daher hat die US-amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde *FDA* schon im März 2016 angekündigt eine Datenbank zu etablieren, um die Sicherheit von bestimmten CAR-T-Zellen zu evaluieren. Sie soll Daten über die Toxizitäten und Herstellung der Zellen erheben, um weitere Todesfälle zu vermeiden. Die Mitwirkung der Unternehmen soll jedoch freiwillig sein.3

Hohe Profitaussichten

Ob die konkurrierenden Firmen bereit sind, Daten von noch unpublizierten Studien preiszugeben, wird sich zeigen müssen. Die zeitnahe Veröffentlichung von Todesfällen liegt nicht unbedingt im Interesse der Firmen, wie der Fall Juno zeigt: Die Firma hatte die Veröffentlichung des ersten Todesfalls Ende Mai mehrere Wochen hinausgezögert. Erst Anfang Juli, als die Firma für acht Millionen US-Dollar Unternehmensanteile verkauft hatte, machte Juno die Todesfälle öffentlich - bis dahin waren noch zwei weitere Patient_innen gestorben. Die Aktienwerte der Firma sanken daraufhin beträchtlich.4

Neben Juno tummeln sich *Cellectis*, *Novartis* und *Kite Pharma* auf dem milliardenschweren Markt für CAR-T-Zellen-Therapien. Die Firmen verwenden verschiedene Methoden der Herstellung und unterschiedliche Behandlungsprotokolle. Durch Junos Ausfall liefern sich nun Novartis und Kite Pharma ein Kopf-an-Kopf-Rennen um die erste Zulassung in den USA. Hier erhalten viele der Therapien einen Status als Arzneimittel für seltene Erkrankungen oder „Durchbruchs-Therapie" von der FDA. Ein schnelles Zulassungsverfahren ermöglicht einen früheren Markteinstieg und baldige finanzielle Profite.5 Zeitgleich mit Junos Nachricht, das Produkt JCAR015 nicht weiterentwickeln zu wollen, stellte Kite Pharma die Ergebnisse ihrer Phase-II-Studie *ZUMA-1* vor: Ein Drittel der eigentlich austherapierten Lymphom-Patient_innen war nach sechs Monaten erkrankungsfrei.6 Wenn die Therapie aufgrund der Studienergebnisse ihre Zulassung erhalten würde, könnte dies Verkaufszahlen im Wert von 1,5 Milliarden US-Dollar pro Jahr für das Unternehmen bedeuten, wie ein Finanzexperte für das Online-Magazin STAT schätzte.7 Doch Anfang Mai vermeldete auch Kite Pharma einen Todesfall in der Studie - ebenfalls durch ein Hirnödem.8 Mitte Juli sieht es nun so aus, als hätte Novartis die Nase vorne im Wettlauf um die erste Zulassung in den USA. Ein FDA-Panel hat die Zulassung einer CAR-T-Zelltherapie der Firma bei austherapierten Leukämiepatient_innen zwischen drei und 25 Jahren empfohlen. In einer Studie hatten zuvor 83 Prozent der Patient_innen zumindest temporär einen erkrankungsfreien Status erreicht.9

Im Rennen um die erste CRISPR-Therapie

Ende Oktober letzten Jahres behandelte eine chinesische Forscher_innengruppe den ersten Patienten mit CAR-T-Zellen, die mit CRISPR-Cas9 verändert worden waren, als Teil einer Verträglichkeitsstudie mit therapieresistenten Lungenkrebs-Patient_innen. Dies sei der Startschuss für die Beschleunigung des Rennens

um die erste CRISPR-Therapie, prophezeite Carl June von der Universität Pennsylvania. Er sieht ein „biomedizinisches Duell“ zwischen China und den USA, das er als „Sputnik 2.0“ bezeichnete.10 Der Immuntherapie-Experte plant ebenfalls eine Krebstherapie-Studie mit CRISPR-Cas9, die, gesponsert von Novartis, in diesem Jahr starten soll.

Das französische Biotech-Unternehmen Cellectis setzt dagegen auf die Genome Editing-Methode TALEN. Bereits 2015 wurde eine elf Monate alte Leukämie-Patientin nach Versagen der Standardtherapie erfolgreich durch somatisches *Genome Editing* behandelt.11 Das Besondere: Die verwendeten Immunzellen stammten nicht vom Kind selber, sondern von einem Spender. Die Patientin war Teil einer klinischen Studie, in der Cellectis statt eigener Zellen der Patient_innen eine Therapie mit universeller verwendbaren CAR-T-Zellen testet. Auch andere Unternehmen sehen hier die Zukunft der Therapie. Denn zu „personalisierte Medizin“ bedeutet einen geringeren Absatzmarkt. Ein CAR-T-Zelltyp, der vorrätig für viele Patient_innen gleichzeitig hergestellt werden könnte, würde für die Patient_innen kürzere Wartezeiten und für die Unternehmen größere Gewinnmöglichkeiten bedeuten.

Notwendige Transparenz

Zweifellos stimmt die Rate an austherapierten Patient_innen, die in vielen klinischen Studien durch CAR-T-Zelltherapien einen erkrankungsfreien Status erreichen, hoffnungsvoll. Doch dies muss nicht immer der Fall sein - wie der Ausgang der ersten Studie in Deutschland zeigt, die wegen mangelnder Effizienz eingestellt wurde.12 Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht davon auszugehen, dass neue *Genome Editing*-Methoden Car-T-Zellen zeitnah zur Standardtherapie machen werden - gerade auch angesichts neuer Studien, die die angebliche Präzision von CRISPR-Cas9 in Frage stellen.13 Forscher_innen, Pharmafirmen und Medien sollten daher keine überzogenen Hoffnungen bei Patient_innen und deren Angehörigen wecken. Stattdessen müssen sie durch Vorsicht und Transparenz die Gefahr weiterer Todesfälle in Studien minimieren. Nicht Investor_innen und ein „biomedizinisches Duell“ sollten über die Zukunft von Therapieansätzen entscheiden, sondern Patient_inneninteressen.

- 1Siehe Kurz notiert GID 237, S. 29 und GID 239 S.29.
- 2STAT, 01.03.17, www.statnews.com/2017/03/01/juno-cancer-treatment.
- 3RAPS, 16.03.16, www.raps.org oder www.kurzlink.de/gid242_h.
- 4STAT, 12.12.16, www.statnews.com oder www.kurzlink.de/gid242_k.
- 5The Scientist, 01.03.15, www.the-scientist.com oder www.kurzlink.de/gid242_l.
- 6The Scientist, 01.03.17, www.the-scientist.com oder www.kurzlink.de/gid242_i.
- 7STAT, 28.02.17, www.statnews.com/2017/02/28/cancer-car-t-kite.
- 8CAR-T death strikes Kite, Nature Biotechnology, 07.06.17, doi:10.1038/nbt0617-492.
- 9Boston Globe, 12.07.17, www.bostonglobe.com oder www.kurzlink.de/gid242_n.
- 10Nature, 24.11.16, doi:10.1038/nature.2016.20988, siehe Kurz notiert GID 238, S. 32.
- 11New Scientist, 05.07.17, www.newscientist.com oder www.kurzlink.de/gid242_o.
- 12Studienregistereintrag CD19TPALL, letztes Update 27.03.17, www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01195480.
- 13Schaefer et al. 2017: Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo, Nature Methods 14, S. 547-548, doi:10.1038/nmeth.4293, siehe Kurz notiert in diesem Heft, S.28.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 242 vom August 2017
Seite 30 - 31