

## Neues aus der Hämatologie – August 2024

**SNBST** (Schweizer Netzwerk Blutstammzelltransplantierter)

Prof. em. Dr. med. Catherine Nissen-Druey, Spezialärztin Hämatologie

### Neues über Blutstammzellen

Unsere Blut- und Immunstammzellen sind kurzlebig, müssen aber ein Leben lang von den Stammzellen nachbeliefert werden. Die Stammzellen müssen sich daher selbst vermehren, ohne dabei ihre «Stemness» zu verlieren. Diese Eigenschaft in Kultur nachahmen zu können, ist schon lange ein Ziel der Stammzellforschung, weil oft die Anzahl verfügbarer Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation ungenügend ist.

Die Stimulationsfaktoren für die Vermehrung der schon halbgereiften Stammzellen in Kultur sind schon lange bekannt, aber für eine Transplantation braucht es ganz unreife Stammzellen, die «noch alles können.»

Es braucht also eine Substanz, welche die unreifsten Stammzellen vermehrt und dabei ihre \*«Stemness» bewahrt. Eine solche ist neulich in einer Riesenzahl von Molekülen, die bei der Zellvermehrung eine Rolle spielen, entdeckt worden: Sie heisst UM171. In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass mit UM171 Blutstammzellen in Kultur vermehrt werden können, mit denen nach einer Transplantation das ganze Blut- und Immunsystem wieder aufgebaut werden kann, d.h. UM171 vermehrt Stammzellen, die ihre «Stemness» auch in Kultur bewahren. Eine positive Aussicht für die Klinik!

*\*Mit "Stemness" ist das "Stammzellen sein" der Stammzellen gemeint. Das heisst, dass sich die Stammzellen zum einen in differenzierte Zellen teilen können, sich zum anderen aber auch ständig als Stammzellen weiter erhalten müssen. Das Resultat dieser Stemness ist dann, dass zum einen die Stammzellen selbst erhalten bleiben, zum anderen aber auch differenzierte Blutzellen (zum Beispiel Erythrozyten oder Leukozyten) entstehen, ohne, dass dadurch Stammzellen "verloren" gehen.*

Quellen: Science 2014, Sept 19: 345 (6203). S. 1509-1512  
Scientific Report 2019 9 No. 6622  
Blood 2024 Vol. 143 No. 10 S.882

### Neues über die Blutstammzelltransplantation

Antigene sind Substanzen mit einer Oberfläche, an der Antikörper des Immunsystems haften können. Wichtig für die Blutstammzelltransplantation sind die **A**ntigene (A) auf menschlichen Leukozyten, die **HL-A's** (**H**umane **L**eukozyten **A**ntigene). Für die erfolgreiche Transplantation hat ein Spender am besten genau dieselben HL-A's wie der Empfänger, d.h. ev. ist 100% HL-A-identisch. Unerklärlich ist, warum einige Empfänger nach einer Transplantation eines 100% identischen Spenders dennoch an GvHD (Graft-versus-Host-Disease, eine Immunreaktion des Empfängers gegen HL-A des Spenders) leiden.

Eine Ursache dafür ist die Tatsache, dass es neben den üblichen HL-A's, die in jedem Verträglichkeitstest nachgewiesen werden, zusätzlich «Mini» (minor) HL-A's gibt. Inzwischen wurden 159 solche Mini-HL-A's gefunden, 11 davon auf Blutzellen. Deren Wirkung wird zur Zeit erforscht.

Es ist schon lange bekannt, dass ein nicht voll passendes Stammzelltransplantat nicht nur GvHD im Empfänger verursacht, sondern auch vor einem Rezidiv der Grundkrankheit schützt (GvL **G**raft-versus-**L**eukemia – Effekt). Welche Rolle die «Mini»-HL-A's spielen, falls sie zwischen Spender und Empfänger nicht übereinstimmen, wird zur Zeit erforscht. Vermutet wird, dass der GvL-Effekt wenigstens teilweise damit erklärt ist.

Vielleicht ist das seit Jahrzehnten erstrebte Ziel «GvL ohne GvHD» etwas nähergekommen!

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No. 18 S.1792 und 1856

Neu ist auch eine Studie, die zeigt, welche T-Zellen des Spenders es sind, die nach der Transplantation ein Leukämie-Rezidiv verhindern, also einen GvL-effekt haben. Es ist eine Subklasse der zelltötenden CD8+T-Lymphozyten, die das Antigen GPR56 auf der Oberfläche tragen. Der Nachweise dieser T-Zellen nach der Stammzelltransplantation dient der Voraussage der Leukämie-Freiheit.

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No. 13 S.1206 und 1263

Sehr interessant ist auch eine neue Studie, die zeigt, dass Vitamin A gegen GvHD (vor allem die chronische Form) wirksam ist. Von 80 jungen Transplantatempfängern erhielten 40 vor der Transplantation in Tablettenform eine hohe Dosis Vitamin A, die anderen 40 eine inaktive Kontrollsubstanz. Nur 5% der Vit.A-Patienten litten später an chronischer GvHD, verglichen mit 15% der Kontrollpatienten. Vitamin A bewirkt eine Verminderung des Zellwirkstoffs IL-6 (ein bekannter Verursacher von GvHD) und eine gesündere Zusammensetzung der Darmbakterien (Microbiom). Vitamin A ist billig und natürlich und hilft, chronische GvHD verhindern.

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No. 12 S.1067 und 1181

Dass das Mikrobion (die Zusammensetzung der Darmbakterien) eine wichtige Rolle spielt in der Therapie – auch der Stammzelltransplantation – wurde in einer neuen Studie bestätigt. Die heutige Forschung bemüht sich, Therapien zu entwickeln / zu empfehlen, welche die Darmflora weniger schädigen als Bestrahlung und klassische Chemotherapie.

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No. 17 S.1689

Lange Zeit galt die sogenannte haplo-identische Stammzelltransplantation (von einem HL-A-halb-identischen Familienspender (Vater, Mutter, Tochter, Sohn, Geschwister)) als halb gute Notlösung beim Fehlen eines voll-identischen Spenders. (Über starke Verbesserung der Resultate dank Chemotherapie NACH der Transplantation wurde hier früher berichtet). In einer neuen Studie an 213 Kindern mit Kinderleukämie wurde gezeigt, dass mit der Entfernung gewisser T-Lymphozyten aus dem halb-passenden Transplantat (TCR $\alpha\beta$ /CD19) gleich gute Erfolge erreicht wurden wie mit einem voll-identischen Transplantat. Eine sehr erfreuliche Nachricht!

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No.3 S.193 und 279

### **Neues über CAR-T-Therapie**

Wie hier schon früher berichtet, ist die CAR-T-Therapie heute fast gleichbedeutend wie die Stammzelltransplantation. CAR-T heisst «Chimeric antigen-receptor T-cells». Dabei werden T-Lymphozyten von Patienten – oder mittlerweile auch von einem Spender genetisch so umgebaut, dass sie gegen bestimmte Tumorzellen hochaggressiv werden: dann werden die umgebauten T-Zellen dem Patienten (zurück)transfundiert. Wenn alles gut läuft, vermehren sich die umfunktionierten T-Zellen im Patienten über lange Zeit und können so gewisse Formen von Leukämie heilen. Am besten bekannt sind heute lymphatische Leukämie und Lymphome mit bestimmten Oberflächenantigenen, die mit CAR-T's geheilt werden können.

Inzwischen ist die Erfahrung mit CAR-T's gegen verschiedene Tumoren und Leukämien stark gestiegen, damit auch über unerwünschte Langzeitwirkungen.

In einer Langzeitstudie an 12'394 CAR-T's Empfängern entwickelten 536 (4,3%) einen sekundären Tumor, meist der T-lymphozytischen – oder der myeloischen Reihe. Es wird angenommen, dass der Genumbau für diese negative Entwicklung verantwortlich ist.

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No.20, S. 2023 und 2099

### **Es gibt aber gute CAR-T-Nachrichten:**

Die guten ersten Resultate wurden – wie schon früher hier erwähnt – bei Leukämien und Lymphomen der B-Lymphozytenreihe (den Antikörperproduzenten) erreicht. Mittlerweile gibt es auch CAR-T's gegen Leukämie-Zellen der myeloischen Reihe, namentlich gegen AML (akute myeloische Leukämie). Bis vor kurzem war es schwierig, ein Zielmolekül für die CAR-T's zu finden, das nur auf Leukämiezellen, aber nicht auf normalen Blutzellen vorhanden ist, sonst würde die CAR-T-Therapie das normale Blut- und Immunsystem zerstören.

Die Forschung hat daher nach Zielen in oder auf AML-Zellen gesucht, die nur auf diesen, nicht aber in oder auf normalen Blutzellen vorkommen. Es wurden in AML-Zellen «Neo-Antigene» gefunden (= quasi Überresten von den Genanomalien, welche AML verursachen).

Bis jetzt wurden in AML-Zellen bei 17 von 24 solche Neoantigene Patienten gefunden. Gegen diese «Neo-Antigene» konnten AML-tötende T-Zellen entwickelt werden. Der Weg ist also offen für die Entwicklung von Ant-AML-CAR-T's.

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No.17, S. 1681 und 1738

**Häufige klinische Probleme nach der CAR-T-Therapie sind:**

1. das sogenannte Cytokine Release Syndrome (= Fieber, Müdigkeit, Übelkeit) und
2. der zu rasche Abbau der CAR-T's im Empfänger.

Eine neue, anscheinend wirksame Therapie ist das Zielantigen der CAR-T's, schon VOR der CAR-T-Therapie mit – bis jetzt therapeutisch üblichen – Antikörpern zu verringern. Ein Beispiel dafür sind CAR-T's, die gegen das Antigen CD19 (CD bedeutet «cluster of differentiation» (Anhäufung von Reifezeichen), die Zahl = Reihenfolge ihrer Entdeckung) gerichtet sind, d.h. die klassischen ersten CAR-T's. Zuerst dachte man, diese aggressiven T-Zellen seien den bisherigen Medikamenten (von B-Lymphozyten produzierte Antikörper gegen CD19) derart überlegen, dass man die Alten von der Therapieliste streichen könne. Neue Experimente an einem Mausmodell zeigen nun aber, dass man die Wirkung der CAR-T's verbessern kann, wenn die Patienten zusätzlich den klassischen alten Antikörper gegen CD19 bekommen. Das Cytokin-Syndrom wurde verhindert, die Lebenszeit der CAR-T's und damit die Lebenszeit der Mäuse wurde verlängert, und es traten keine Rezidive der Grundkrankheit auf. Es liegt nahe, dass sich diese Technik auch klinisch bewähren wird, auch für andere als CD19+ Leukämien und Lymphome!

Quelle: Blood 2024 Vol. 143 No. 3 S. 190 und 258

Neu ist auch die sogenannte «all-in-one» Therapie für Patienten mit therapieresistenten Blutkrankheiten. «Alles-in-einem» bedeutet CAR-T's als «Brücke» zu einer haploidentischen Stammzelltransplantation. Bei 10 Patienten mit einem CD7+ Tumor bewirkte diese Kombination eine Heilung der Krankheit. Sie ist eine erfolgreiche Alternative zur Transplantation von einem vollpassenden Spender.

Quelle: NEJM 2024 390; S. 1467

**Wer hätte das gedacht?**

Man fragt sich oft, warum manche Kinder an der sogenannten Kinderleukämie (akute B-Zell-Leukämie) erkranken, und andere nicht. Dass Kinder mit angeborenem Down-Syndrom häufiger an B-ALL erkranken, ist bekannt. Aber es gibt auch andere Ursachen, wie eine japanische Studie an 104'062 Kindern gezeigt hat: Diese (und ihre Mütter) wurden während der Schwangerschaft und 3 Jahre nach der Geburt beobachtet und untersucht. Wenn die Mütter während der Schwangerschaft beruflich Kontakt mit Antikrebsmitteln, Bestrahlung oder Schmerzmitteln hatten (mindestens während einem halben Tag pro Monat), litt das Kind später 8x häufiger an Kinderleukämie als die Kinder von Müttern, die keine solchen Kontakte während der Schwangerschaft hatten. Interessanterweise bestand die Gefahr auch, wenn der Vater des Kindes kurz vor der Befruchtung solchen Substanzen oder Bestrahlung beruflich exponiert war. Dass das Kind im Mutterbauch derart empfindlich auf äussere Einflüsse ist, lässt erinnern an die Zeit, als man befahl, dass die schwangere Frau zuhause bleiben muss; das war vermutlich nicht falsch!

Quelle: 2024 BLOOD Vol. 143, No. 4 S.293 und 311