

Angriff auf solide Tumoren

# CRISPR-T-Zell-Therapie klinisch geprüft

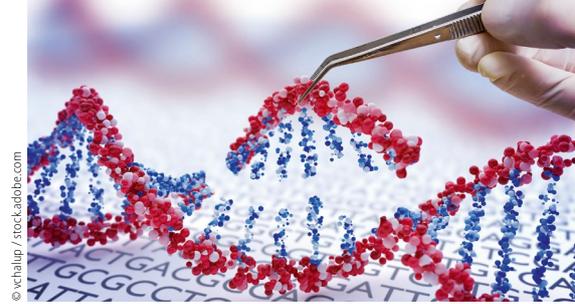
Erstmals ist eine T-Zell-Therapie mit geneditierten T-Zell-Rezeptoren klinisch geprüft worden. Die Rezeptoren erkennen individuell angepasst unterschiedliche Mutationen solider Tumoren. Der Erfolg ist noch gering, aber das Prinzip scheint zu funktionieren.

Um die T-Zellen scharf auf einen bestimmten Tumor zu machen, wäre es gut, geeignete Mutationen bei jedem einzelnen Betroffenen zu identifizieren und anzugehen. Geeignet heißt hier, dass die mutierten Peptide für T-Zellen gut erkennbar auf den HLA-Komplexen präsentiert werden und dementsprechend eine sehr starke und sehr spezifische T-Zell-Antwort auslösen. Solche Neoantigen-spezifischen T-Zell-Rezeptoren (neoTCR) haben Forschende aus San Francisco nun hergestellt und erstmals in einer kleinen klinischen Studie bei Krebskranken geprüft, und zwar ausschließlich bei solchen mit soli-

den Tumoren. Das Team um Foy identifizierte bei allen Erkrankten bis zu drei vielversprechende Tumorantigene, isolierte T-Zellen der Betroffenen und verpasste diesen mittels CRISPR-Cas9-Genediting die tumorspezifischen neoTCR – alle Erkrankten erhielten also speziell auf ihren Tumor angepasste T-Zellen.

Bei 5 von 16 Personen mit metastasierenden Tumoren und mehreren systemischen Vortherapien ließ sich die Erkrankung stabilisieren, bei den übrigen war sie wenig erfolgreich, was auch an einer relativ niedrigen Dosierung gelegen haben könnte, da zunächst Sicherheitsaspekte im Vordergrund standen. Das neue Verfahren ist zudem noch extrem aufwendig.

Als Nebenwirkungen traten außer den toxischen Effekten der Konditionierung bei einem Krebskranken ein Zytokinsturm vom Grad 1 auf, eine weitere Person entwickelte eine Grad-3-Enzephalitis, die



Die CRISPR-Cas9-Technologie könnte künftig auch in der Onkologie genutzt werden.

sich unter einer Kortikoidtherapie kontrollieren ließ. Bei zwei der fünf Personen mit einer Stabilisierung der Erkrankung schrumpfte der Tumor etwas.

Für das Team um Foy war es zunächst wichtig, dass eine so hochindividualisierte und komplexe Therapie überhaupt machbar ist. Diese ließe sich noch weiter verbessern, etwa indem die neoTCR so verändert werden, dass sie resistent gegen immunsupprimierende Faktoren in der Tumorumgebung werden oder sich in vivo auch ohne Konditionierung vermehren. In jedem Fall müsste der Prozess noch deutlich beschleunigt werden. *Thomas Müller*

Foy SP et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature*. 2023;615(7953):687-96

kurz notiert

### Myelofibrose: Mehrfache TP53-Mutationen als Risikomarker

Mehrfache Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53 repräsentieren bei Personen mit Myelofibrose, die sich einer hämatologischen Stammzelltransplantation (HSCT) unterziehen, prognostisch ein sehr hohes Risiko – verglichen mit Personen, bei denen TP53 einfach oder gar nicht mutiert ist. Zu diesem Schluss kommt zumindest ein internationales Forschungsteam um Nico Gagelman, Hamburg, auf Basis einer retrospektiven Analyse (n = 349) [Gagelman N et al. *Blood*. 2023; <https://doi.org/j39m>]. Erkrankte mit TP53-Mutation(en) (n = 49; davon n = 30 mit mehrfachen TP53-Mutationen) überlebten median 1,5 Jahre und solche mit TP53-Wildtyp 13,5 Jahre (p < 0,001). Unterschied das Team jetzt nach der Anzahl der Mutationen, ergab sich ein differenzierteres Bild: Die 6-Jahres-Rate für das Gesamtüberleben (OS) lag bei 56% bei einer TP53-Mutation, bei 25% bei mehreren TP53-Mutationen und bei 64% bei unmutiertem TP53 (p < 0,001). Das OS von Personen mit nur einer TP53-Mutation war also ähnlich wie das von Personen mit TP53-Wiltyp. Ähnliche Effekte zeigten sich bezüglich der kumulierten Rezidivinzidenz (17 vs. 52 vs. 21%). Die OS-Befunde seien zudem unabhängig von Standard-HSCT-Risikofaktoren oder dem Konditionierungsregime gewesen, so das Team. *Moritz Borchers*

### Rezidiertes oder refraktäres Melanom

# Antikörper verbessert Überlebenschancen

Die Dreifachkombination aus dem Antikörper Elotuzumab mit Pomalidomid und Dexamethason (EPd) führte im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason (Pd) allein zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom (RRMM), die zuvor mit Lenalidomid und einem Proteasominhibitor behandelt wurden und resistent gegen die letzte Therapie waren. Das zeigen die finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Phase-II-Studie ELOQUENT-3. In der Studie erhielten 117 Patienten mit RRMM randomisiert entweder EPd oder Pd. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

In der Zwischenauswertung der Studie hatte sich bereits gezeigt, dass die Gabe von EPd das progressionsfreie Überleben gegenüber Pd signifikant verbessern kann. Die finale Auswertung ergab nun auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen Vorteil für die Dreifachtherapie.

61,7% der Patienten unter EPd und 74,5% der Patienten unter Pd waren im Beobachtungszeitraum von mindestens 45 Monaten gestorben. Die häufigste Todesursache war Krankheitsprogression (41,7% der Todesfälle im EPd-Arm, 49,1% im Pd-Arm). Das Gesamtüberleben war im Median unter EPd signifikant besser als unter Pd (29,8 vs. 17,4 Monate). Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,59 (p = 0,0217). Dieser Vorteil im Gesamtüberleben zeigte sich in den meisten Patientensubgruppen.

Das Sicherheitsprofil der EPd-Therapie entsprach dem früherer Berichte. Am häufigsten waren Anämie (EPd: 28,3%; Pd: 38,2%) und Neutropenie (26,7 vs. 30,9%). Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. *Christian Behrend*

Dimopoulos MA et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):568-78