

CARs bei ALL

Eine Erfolgsgeschichte nimmt ihren Lauf

Die Immuntherapie mit modifizierten CAR T-Zellen zeigt Wirksamkeit bei Patienten mit Therapie-refraktären oder rezidierten akuten lymphatischen Leukämien (ALL) und ist eine vielversprechende Therapieoption insbesondere bei Patienten mit B-Zell Neoplasien.



Prof. Dr. med. Claudia Lengerke
Basel

L'immunothérapie avec les CAR s'est montrée efficace chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (ALL) réfractaires au traitement ou récidivants. Particulièrement, pour les néoplasies lymphoïdes à cellules B les CAR représentent une option thérapeutique prometteuse.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) macht ungefähr 20% der akuten Leukämien beim Erwachsenen aus, und ist mit einer Inzidenz von ca. 1/100 000 pro Jahr eine seltene Erkrankung. Die ALL ist biologisch heterogen und zeigt in etwa 76% der Fälle eine B-Linien und in ca. 24% der Fälle eine T-Linien Zugehörigkeit. Ohne Therapie verläuft die ALL tödlich, mit Therapie liegt das Langzeitüberleben bei ca. 50%. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter sind Dosisreduktionen erforderlich und das Gesamtüberleben sinkt auf 20–40%.

Die Therapie der ALL beinhaltet Polychemotherapien unter Hinzugabe von Anti-CD20-Antikörpern bei CD20-positiver ALL, und von Imatinib (oder anderen BCR-ABL Tyrosinkinase-Inhibitoren) bei Ph-positiver ALL. Die Therapie besteht aus einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidationsphase, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation bei Hochrisiko-Patienten (ca. 50%), und alternierenden Konsolidationszyklen gefolgt von Erhaltungstherapie bei Patienten mit Standard-Risiko. Die für die Behandlungsstratifizierung wichtigen Risikofaktoren werden bei Diagnosestellung identifiziert (hohe Leukozytenzahlen; Subtyp pro-B, frühe T oder reife T ALL; t(9;22) BCR-ABL oder t(4;11) ALL1-AF4 Translokation oder ein komplex aberranter Karyotyp) oder ergeben sich im Verlauf (verspätetes Erreichen einer kompletten Remission; Anstieg oder Persistenz einer minimalen Resterkran-

kung). Auch wenn Patienten eine komplette Remission erreichen, können lebensbedrohliche Rezidive auftreten. Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ist während der ersten beiden Jahre besonders hoch. Frühe Rezidive, die nach einer Remissionsdauer von weniger als 18 Monaten auftreten, sind prognostisch besonders ungünstig. Die Therapie der Wahl bei Patienten mit rezidivierender ALL ist eine Salvage-Therapie, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation. Trotz intensiver Therapie haben Patienten mit rezidivierender ALL jedoch eine schlechte Prognose mit einem Gesamtüberleben unter 10% (1).

Aufgrund ihres schlechten Ansprechens auf konventionelle Therapien benötigen Patienten mit rezidivierender oder Therapie-refraktärer ALL dringend neue Therapieoptionen. Hier zeigten Phase I und I/II Studien der letzten Jahre T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um sogenannte «chimeric antigen receptors» (CARs) zu exprimieren (genannt CAR T-Zellen), als eine neuartige vielversprechende Therapieoption auf (siehe Tabelle 1).

Immunologisch-basierte Therapien bei Krebserkrankungen

Bei Tumorerkrankungen, in denen Chemotherapie, Strahlentherapie und gezielte Therapie versagt haben, wird besonders Hoffnung in Immunbasierte Therapien gesetzt. Das Konzept, das Immunsys-

TAB. 1 Anti-CD19 autologe CAR T-Zell klinische Studien bei ALL.

Studie	Patientenzahl	Erkrankung	HSZT	Wirksamkeit	CRS
NCT01044 Phase I (Referenz 12)	n=16 (Erwachsene)	B-ALL (meist R/R)	n=4 (davor), n=7 (danach)	CR 88% (CRm 75%)	44% schweres CRS, 66% nicht behandlungsbedürftiges CRS
NCT01626495 and NCT01029366 Phase I/IIa (Referenz 10)	n=30 (Kinder und Erwachsene)	CD19(+) ALL (R/R)	n=18 (davor), n=3 (danach)	CR 90%, 6 Monate, EFS 67%, OS 78%	Alle (schwer: 27%; mit Enzephalopathie: 43%)
NCT01865617 Phase I/II (Referenz 14)	n=30 (Erwachsene)	CD19(+) B-ALL (R/R)	n=7 (davor)	CR 93% im Knochenmark	83% CRS, 23% schweres CRS, 50% Neurotoxizität, 2 Todesfälle
NCT01593696 Phase I (Referenz 13)	n=21 (Kinder und junge Erwachsene)	B-ALL (R/R) (n=20) B-NHL (n=1)	n=8 (davor) n=10 (danach)	ALL: CR 70%, NHL: PD	Schweres Zytokinfreisetzung in 14%

*(12)

tem im Kampf gegen Tumorzellen einzusetzen, existiert schon länger. Initial wurden Zusammenhänge zwischen Infektionen und Krebsregression beobachtet, was beispielsweise 1891 den Chirurgen William Coley veranlasste, bakterielle Extrakte gegen Sarkome einzusetzen (2). Ein weiteres Beispiel ist die bis heute als Erstlinien-Therapie eingesetzte intrakavitäre Instillation von Bazillus Calmette-Guerin (BCG), einem lebenden attenuierten Impfstoff aus *Mycobacterium bovis*, bei oberflächlichem Blasenkarzinom (3). Trotz dieser frühen Ansätze liess sich das Immunsystem jahrzehntelang nicht suffizient manipulieren, um zuverlässig Tumorregression oder sogar -heilung herbeizuführen. Erst in den letzten Jahren hat ein besseres Verständnis der Tumorummunologie zu entscheidenden Fortschritten geführt, die in Form von Immuntherapien zunehmend den Weg in die Klinik finden; darunter zu nennen sind die Aktivierung der Immunantwort durch Immuncheckpoint-Inhibitoren (die darauf zielen, inhibitorische Signale zu entblocken), bispezifische oder konjugierte Antikörper, und sogenannte CAR T-Zellen.

Adoptiver T-Zelltransfer und CAR T-Zellen

Bei der traditionellen adoptiven T-Zell Therapie werden tumorreaktive T-Zellen von einem Patienten isoliert, ex vivo expandiert und anschliessend dem Patienten zurückgeführt. Durch Einführung eines CAR mit definierter Antigenspezifität können gegen ein spezifisches Antigen gerichtete T-Zellen in grossen Mengen generiert und dadurch die Effizienz solcher Therapien stark gesteigert werden. CARs sind gentechnologisch hergestellte Hybridrezeptoren, die aus Antigen-bindenden Domänen eines Antikörpers (in der Ektodomäne) und intrazellulären Aktivierungsdomänen des T-Zell-Rezeptors (in der Transmembran- und Endodomäne) zusammengesetzt sind (Abb. 1). Durch genetische Veränderung mit einem CAR wird die Spezifität des monoklonalen Antikörpers auf die Immuneffektor-T-Zellen übertragen; bei der Bindung des entsprechenden Antigens initiiert der CAR die Aktivierung der T-Zelle und die konsekutive Tötung der Zielzelle. Durch zusätzliche Rekrutierung akzessorischer Signale wird die Effizienz weiter erhöht (CARs der zweiten bzw. dritten Generation, Abb. 1). CARs werden klassischerweise durch Behandlung mit Retro- oder Lentiviren in T-Zellen eingebracht; dies beherbergt die Gefahr der unüberwachten Insertion und damit der zusätzlichen Aktivierung von Onkogenen an Insertionsstellen. Zur Erhöhung der Sicherheit können Suizidgene miteingeschleust werden, die eine Vernichtung potentiell gefährlicher T-Zell Klone gewährleisten (4, 5). Des Weiteren kann stattdessen die genetische Modifikation «Virus-frei» mittels CRISPR/CAS9 Technologie durchgeführt werden (6). Das Konzept, CARs einzusetzen um T-Zellen unabhängig ihrer Interaktion mit dem MHC Komplex zu dirigieren, entstand bereits Ende der Achtziger Jahre (7). Klinisch wurden CAR T-Zellen zunächst bei Patienten mit soliden Tumoren (Nieren-, Ovarial-, Kolonkarzinomen und Neuroblastomen) eingesetzt, zeigten hier jedoch wenig Wirksamkeit (8). Gründe hierfür sind ein gestörtes «Homings» der T-Zellen zum Tumor, der zusätzlich die Aktivität der T-Zellen im Tumorbett durch verschiedene lokale Mechanismen bremst (durch Stroma- oder Gefässbarrieren, sowie durch inhibierende regulatorische T-Zellen, myeloide Suppressor-Zellen und metabolische Veränderungen) (9).

Erst durch die Entdeckung des Einsatzes bei CD19-positiven lymphoiden Neoplasien, gefolgt von weiterer technologischer Entwicklung der CARs konnten bahnbrechende Erfolge erzielt werden (Abb. 2).

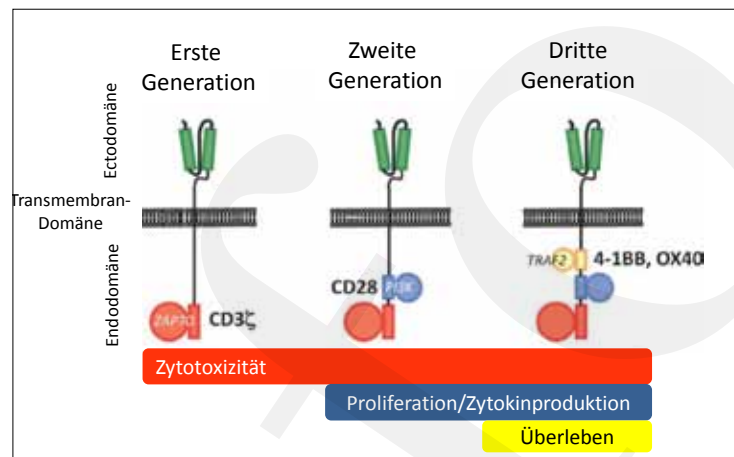


Abb. 1: Zusammensetzung der CARs. Die erste Generation CARs vermitteln Signale durch die intrazelluläre Domäne der CD3 ζ -Kette, der primäre Sender von Signalen in endogenen T-Zell-Rezeptoren. CARs der zweiten Generation besitzen zusätzlich intrazelluläre Signaldomänen verschiedener kostimulatorischer Proteinrezeptoren (z. B. CD28, 41BB, ICOS). CARs der dritten Generation kombinieren mehrere Signaldomänen wie CD3 ζ -CD28-41BB oder CD3 ζ -CD28-OX40, um die Potenz zu erhöhen (angelehnt an (18))

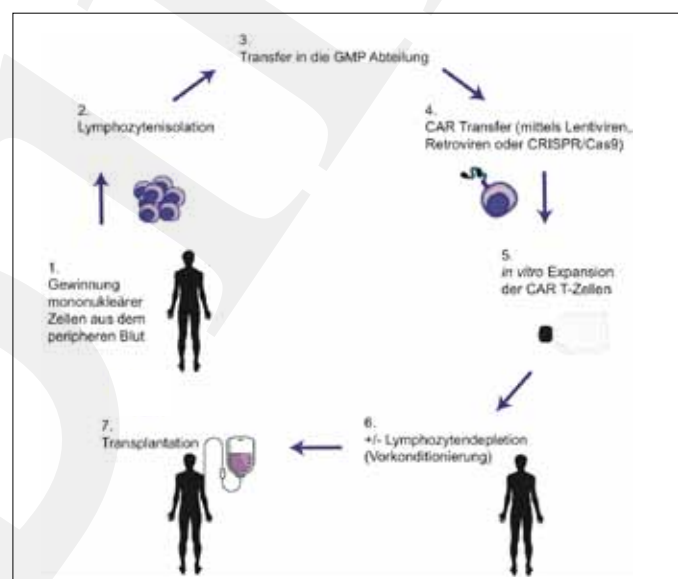


Abb. 2: Überblick über die CAR T-Zelltherapie in der Klinik.

CD19 CAR T-Zellen bei akuten lymphatischen Leukämien Wirksamkeit

In einer 2014 publizierten Studie berichteten Maude et al. über die Behandlung von 30 Patienten mit Therapie-refraktärer oder rezidivierter ALL mit CD19-gerichteten CAR T-Zellen von zuvor erwiesener potentieller Wirksamkeit (CTL019; anti-CD19 angebracht an TCR ζ und 4-1BB Signal-Domänen) (10, 11). Es wurden 30 Kinder und Erwachsene, meist mit rezidivierter ALL eingeschlossen, von denen 18 bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und drei Blinatumomab-refraktär waren. Bereits einen Monat nach Transfusion der CAR T-Zellen konnte in 27/30 (90%) der Patienten eine komplette Remission (CR) morphologisch und in 22/30 auch molekular dokumentiert werden. Dabei wurde unter

TAB. 2	Definition des behandlungsbedürftigen CRS (12)
	Fieber (>38°C) über mehr als drei nacheinanderfolgenden Tagen
	Zytokinerhöhungen (IFN- γ , GM-CSF, IL-6, IL-10; IL-5; Flt-3l, Fracktal-kaline; mindestens zwei >75fach oder eines >250fach erhöht)
	mindestens ein weiteres klinisches Toxizitätszeichen <ul style="list-style-type: none"> – Hypotonie (mit Einsatz von Vasopressoren) – Hypoxie (PO₂ < 90%) – neurologische Störungen (Delir, Epilepsie, Aphasie etc.)

In vivo Dynamik der CAR T-Zellen

Die Überwachung der Patienten nach Erhalt der 19-28z CAR T-Zellen zeigte, dass die infundierten CAR T-Zellen in Anzahl einen Höhepunkt ca. ein bis zwei Wochen nach der Infusion erreichten; in anschliessend allogenen transplantierten Patienten waren zwei bis drei Monate später kaum oder keine CAR T-Zellen mehr nachweisbar (12). Wie auch bei gesunden T-Zellen könnte die Expansion der 19-28z CAR-T-Zellen durch das Vorhandensein des Antigens CD19 stimuliert werden, und entsprechend nach Elimination CD19 positiver Zellen zurückgehen. Die in vivo Dynamik der CAR T-Zellen hängt jedoch darüber hinaus vom individuellen CAR Konstrukt ab, und beispielsweise dem Vorhandensein ko-stimulatorischer Signale, die eine antigenunabhängige Expansion induzieren. Entsprechend wurde bei Verwendung anderer CAR eine längere Persistenz von CAR T-Zellen und anhaltende B-Zell Aplasien über mehr als ein Jahr berichtet (11). Darüberhinaus wurde bei frühem Verlust von CTL019-Zellen mit B-Zell-Erholung durch erneute Infusion nach 3 bzw. 6 Monaten anschliessend eine Persistenz der CAR T-Zellen im Organismus erreicht (10). Die B-Zell Aplasie kann sich zudem über den Zeitraum detektierbarer CAR T-Zellen hinauszögern, ein Hinweis für eine funktionelle Persistenz dieser Zellen unterhalb der Detektionsgrenze (10).

Wie von Maude et al. gezeigt, zirkulieren CAR T-Zellen in allen Kompartimenten (Blut, Knochenmark und Liquor) und sind daher auch bei ZNS Befall wirksam. Interessanterweise lösten CAR T-Zellen, die bei Patienten im Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation aus Donorzellen generiert worden waren, keine Graft-versus-Host-Erkrankung aus (12). Folgeuntersuchungen im Maus-Modell hierzu konnten diese Ergebnisse bestätigen, stellten aber ebenfalls wichtige Unterschiede hierzu zwischen unterschiedliche CARs fest (15).

Toxizitäten (CRS und Enzephalopathien)

Die Infusion von CD19-CAR-T-Zellen löst ein sogenanntes Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) aus, das mit hochgradigem Fieber, Hypotonie, Hypoxie und neurologischen Störungen einhergeht. Dieses Syndrom hängt wahrscheinlich mit einem progressiven systemischen Entzündungsprozess zusammen, der durch die infundierten CAR T-Zellen, die in vivo durch Bindung an ihr Zielantigen aktiviert werden, ausgelöst und unterhalten wird. Davila und Kollegen unterschieden unter Hinzunahme folgender Symptom-Trias zwischen einem milden CRS, das üblicherweise auftritt (10), und einem schweren behandlungsbedürftigem CRS, welches bei einer Minderheit (ca. 27%) der Fälle vorkommt: Fieber (>38°C über mindestens 3 Tage), erhöhte Zytokinkonzentrationen im Blut und Hypotonie, Hypoxie oder neurologischen Störungen als weitere klinische Zeichen der Toxizität (Tab. 2) (12). Neurologische Komplikationen, in bis zu 43% der Patienten beobachtet, treten als Epilepsie und Wortfindungsstörungen allmählich fortschreitend zu Delir und Aphasie auf, und können lebensbedrohliche Ausmasse einnehmen, die Intubation und mechanische Beatmung erfordern. Die Pathogenese dieser Störungen bleibt unklar; in vielen Fällen durchgeführte Computertomographien und Magnetresonanztomographien des Gehirns zeigen keine Auffälligkeiten; Elektroenzephalogramme (EEGs) können eine krampfartige Aktivität bestätigen und im Liquor können – müssen aber nicht – CAR T-Zellen nachweisbar sein (10).

anderem eine CR in zwei der drei Blinatumomab-refraktären Patienten und in zwei Patienten mit initial detektierbarem Liquorbefall erreicht. Nach einem medianen follow-up von ungefähr sieben Monaten waren jedoch sieben Patienten, die eine CR erzielt hatten, erneut rezidiert. 19 Patienten behielten die Remission, davon 15 auch ohne weitere Behandlung (10).

In einer zweiten Studie von Davila et al. wurden 16 erwachsene Patienten mit aktiver B-ALL (in den meisten Fällen refraktär oder rezidiert, in vier Fällen nach allogener Transplantation) untersucht (12). Die Patienten erhielten eine Salvage-Therapie gefolgt von der CAR T-Zell Infusion. Obwohl 9/16 Patienten nach der Salvage-Therapie deutliche residuelle Erkrankung aufwiesen, konnte durch Infusion mit CAR T-Zellen in 88% der Patienten eine komplette morphologische Remission (CR und CRi) und in 75% der Patienten sogar eine molekulare Remission mit negativer minimaler residueller Erkrankung (MRD-) erzielt werden. Interessanterweise sprach der Patient, der ein isoliertes extramedulläres Rezidiv aufzeigte, auf keine der Therapien an (12).

Die hohe Wirksamkeit der CAR T-Zellen konnte in einer weiteren unabhängigen Studie bestätigt werden (13). In der von Lee et al. publizierten Studie wurden 21 Kinder und junge Erwachsene mit refraktärer oder rezidivierter ALL (n = 26) oder B-NHL (n = 1) Erkrankung eingeschlossen. T-Zellen, modifiziert mit CAR aus anti-CD19 Einzelstrang variablen Fragmenten, TCR ζ und CD28 Signaldomänen, wurden als einmalige Infusion nach vorheriger Konditionierung mit Fludarabin/Cyclophosphamid verabreicht. Von den 20 behandelten Patienten mit ALL erreichten in der Tat 14 (70%) morphologisch eine komplette Remission und 12 (60%) ebenfalls MRD-Negativität. Die maximal tolerierte Dosis wurde bei 1 \times 10⁶ CD19-CAR T-Zellen pro kg Körpergewicht indentifiziert (13).

In einer vierten Studie bestätigten Turtle und Kollegen ebenfalls die hohe Wirksamkeit dieser Behandlung und demonstrierten darüberhinaus, dass durch Manipulation von T-Zell Komposition und Dosis die Effizienz weiter gesteigert werden kann (14). In einem präklinischen Modell beobachteten die Autoren, dass CD19 gerichtete CAR exprimierende CD4+ und CD8+ Zellen, die in einem bestimmten Verhältnis zueinander transplantiert werden, besonders effektiv sind; in Patienten führte dieser Ansatz zu einer 93%-igen CR-Rate im Knochenmark. In dieser Studie wurden 30 erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CD19+ B-ALL behandelt, davon hatten sieben zuvor bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, zwei Patienten wiesen Liquorbefall und sieben extramedulläre Manifestationen auf.

In der Studie von Lee und Kollegen traten ebenfalls schwere Zytokinfreisetzungen in 14% der Patienten auf, alle Toxizitäten unter Behandlung zeigten sich jedoch im Verlauf reversibel (13). Im Gegensatz hierzu traten in der Studie von Turtle et al., in der die CAR T-Zell Behandlung besonders hohe Effektivität zeigte, bei 25 von 30 eingeschlossenen Patienten CRS auf, wobei 7 Patienten mit CRS intensivmedizinisch behandelt werden mussten, 15 Patienten neurologische Störungen zeigten und zwei verstarben (14).

CRS Prädiktion und Management

Analysen in bisher behandelten Patientengruppen deuten darauf hin, dass eine höhere Tumormasse zu Beginn der Therapie (10), ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) (12) oder eine erhöhte Serumkonzentration von IL-6 und IFN- γ einen Tag nach CAR T-Zellinfusion (14) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung schwerer CRS oder Neurotoxizitäten einhergehen. Dosisstärkungsstudien zeigen weiterhin ein höheres Risiko für CRS und neurologische Toxizitäten bei Applikation höherer CAR T-Zelldosen (14).

CRS konnten erfolgreich durch Applikation höherer Steroid-Dosierungen beseitigt werden. Diese Massnahmen benachteiligten jedoch verbleibende CAR T-Zellen in Anzahl und anti-leukämischer Wirksamkeit. Favorisiert in der Behandlung der CRS wird daher Tocilizumab (anti-IL6), da gezeigt wurde dass diese Substanz ebenso erfolgreich toxische Nebenwirkungen behandeln kann ohne sich dabei negativ auf die Anzahl verbleibender CAR T-Zellen auszuwirken.

Potentielle Resistenzmechanismen

CAR T-Zellen zeigen eine spektakuläre Wirksamkeit bei schwierig zu behandelnden Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierter ALL. Eine wichtige Frage ist, ob anhaltende Remissionen beziehungsweise Heilung durch CAR T-Zellen alleine induziert werden können. Da viele Patienten nach Behandlung mit CAR T-Zellen einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, kann in diesen Fällen nicht beurteilt werden, ob dauerhafte Remission auch ohne Transplantation hätten erzielt werden können. Tatsache ist, dass trotz Expression des Zielantigens CD19, gerichtete CAR T-Zellen nicht in allen Fällen eine komplette Remission erreichen können und Rezidive auch hier nach erfolgreicher Erreichung einer Remission beobachtet wurden. Dabei können Rezidive aus überlebenden

CD19 positiven ALL Zellen hervorgehen, beispielsweise bei vorzeitigem Verlust der CAR T-Zellen (11), oder als CD19 negative Klone entstehen (11, 16). So wurde zwar beispielsweise bereits einen Monat nach Behandlung mit CD19 gerichteten CAR T-Zellen bei zwei von sieben Patienten mit ALL mit mixed leukemia lineage rearrangement (MLL) eine erfolgreiche Zurückdrängung CD19-positiver Leukämiezellen beobachtet, parallel dazu aber auch das Auftreten einer klonal verwandten CD19-negativen akuten myeloischen Leukämie (AML) (16). Eine mögliche Erklärung hierzu, oder alternativ einen weiteren Resistenzmechanismus, liefern vor kurzem publizierte Daten im Tiermodell: hier wurde gezeigt, dass der kontinuierliche Selektionsdruck durch persistierende CAR T-Zellen eine Reprogrammierung von ALL Zellen zu CD19 negativen malignen hämatopoetischen Vorläufern hervorrufen kann (17). Ob solche Mechanismen ebenfalls in Patienten stattfinden können, ist noch nicht untersucht.

Outlook

Technologische Fortschritte bei CAR Konstrukten, die genetische Modifikationsmethode der T-Zellen und Zusammenstellung der zu transplantierenden T-Zellen (Komposition und Anzahl, mit oder ohne Lymphodepletion/Konditionierung) versprechen, die Effizienz der CAR T-Zelltherapien weiter zu steigern und die Rate an schweren Nebenwirkungen zu minimieren. Erforscht werden derzeit ebenfalls Mechanismen, die die Sicherheit der CAR T-Zellen erhöhen. Dabei zu nennen wären nicht-virale Herstellungsmethoden (zum Beispiel mittels CRISPR/CAS9 Technologie) und Co-Insertion von Suizidgenen, die im Bedarfsfall aktiviert werden können, um die verabreichten Zellen zu vernichten. CAR T-Zellen wurden auch bei anderen CD19-exprimierenden B-Zell-Neoplasien bereits erfolgreich eingesetzt. Bei anderen Tumorerkrankungen (z. B bei soliden Tumoren) werden sie unter Hinzunahme anderer Antigene aktiv beforscht.

Prof. Dr. med. Claudia Lengerke

Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
claudia.lengerke@usb.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (R/R) ALL sprechen unzureichend auf konventionelle Therapien an; sie haben eine ungünstige klinische Prognose mit einem Gesamtüberleben unter 10%.
- ◆ Adoptive T-Zelltherapien mit Chimären Antigen Rezeptoren (CAR) gegen CD19 zeigen bahnbrechende Wirksamkeit und induzieren komplette Remissionsraten in 70-93% der behandelten Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (R/R) CD19+ ALL.
- ◆ Häufige Nebenwirkungen der CAR T-Zell Therapien sind das Zytokin-freisetzungs-Syndrom (sogenanntes cytokine release syndrome, CRS) und Enzephalopathien; effektive Behandlungsoptionen sind Steroide (die jedoch die Funktion der CAR-T Zellen beeinträchtigen) oder Tocilizumab (anti-IL-6).
- ◆ Es ist derzeit noch unklar, ob (und wenn ja, welche) Patienten nach Erreichen einer Remission nach CAR T-Zellbehandlung, weitere Therapien benötigen, um geheilt zu werden.

Message à retenir

- ◆ Les patients atteints d'ALL réfractaire ou récurrente (R/R) répondent insuffisamment aux thérapies conventionnelles. Le pronostic clinique est défavorable avec une survie totale de moins de 10 %.
- ◆ Des transferts adoptifs de cellules T avec récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblé contre CD19 montrent une efficacité révolutionnaire. Ceux-ci induisent des taux de rémission complète de 70-93 % des patients traités avec ALL réfractaire ou récurrente (R/R) CD19+.
- ◆ Les effets secondaires fréquents des thérapies par CAR sont le syndrome de libération de cytokines (dit cytokine release syndrome, CRS) et des encéphalopathies; les options thérapeutiques efficaces sont les stéroïdes (qui par contre compromettent la fonction des cellules CAR-T) ou le tocilizumab (anti-IL 6).
- ◆ Actuellement après une remission suite au thérapie par CAR, il reste à déterminer si des patients (et si oui, lesquels) auront besoin d'autres traitements pour être guéris.

Literatur:

1. Fielding AK et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109(3):944-50
2. Elert E. Calling cells to arms. *Nature* 2013;504(7480):S2-3
3. Morales A et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116(2):180-3
4. Straathof KC et al. An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy. *Blood* 2005;105(11):4247-54
5. Zhou X, Brenner MK. Improving the safety of T-Cell therapies using an inducible caspase-9 gene. *Exp Hematol* 2016;44(11):1013-9
6. Ren J, Zhao Y. Advancing chimeric antigen receptor T cell therapy with CRISPR/Cas9. *Protein Cell* 2017
7. Gross G et al. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(24):10024-8
8. Gilham DE et al. CAR-T cells and solid tumors: tuning T cells to challenge an inveterate foe. *Trends Mol Med* 2012;18(7):377-84
9. Irving M et al. Engineering Chimeric Antigen Receptor T-Cells for Racing in Solid Tumors: Don't Forget the Fuel. *Front Immunol* 2017;8:267
10. Maude SL et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17
11. Grupp SA et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(16):1509-18
12. Davila ML et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra25z
13. Lee DW et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385(9967):517-28
14. Turtle CJ et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126(6):2123-38
15. Ghosh A et al. Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity. *Nat Med* 2017;23(2):242-9
16. Gardner R et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood* 2016;127(20):2406-10
17. Jacoby E et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. *Nat Commun* 2016;7:12320
18. Casucci M, Bondanza A. Suicide gene therapy to increase the safety of chimeric antigen receptor-redirection T lymphocytes. *J Cancer* 2011;2:378-82