

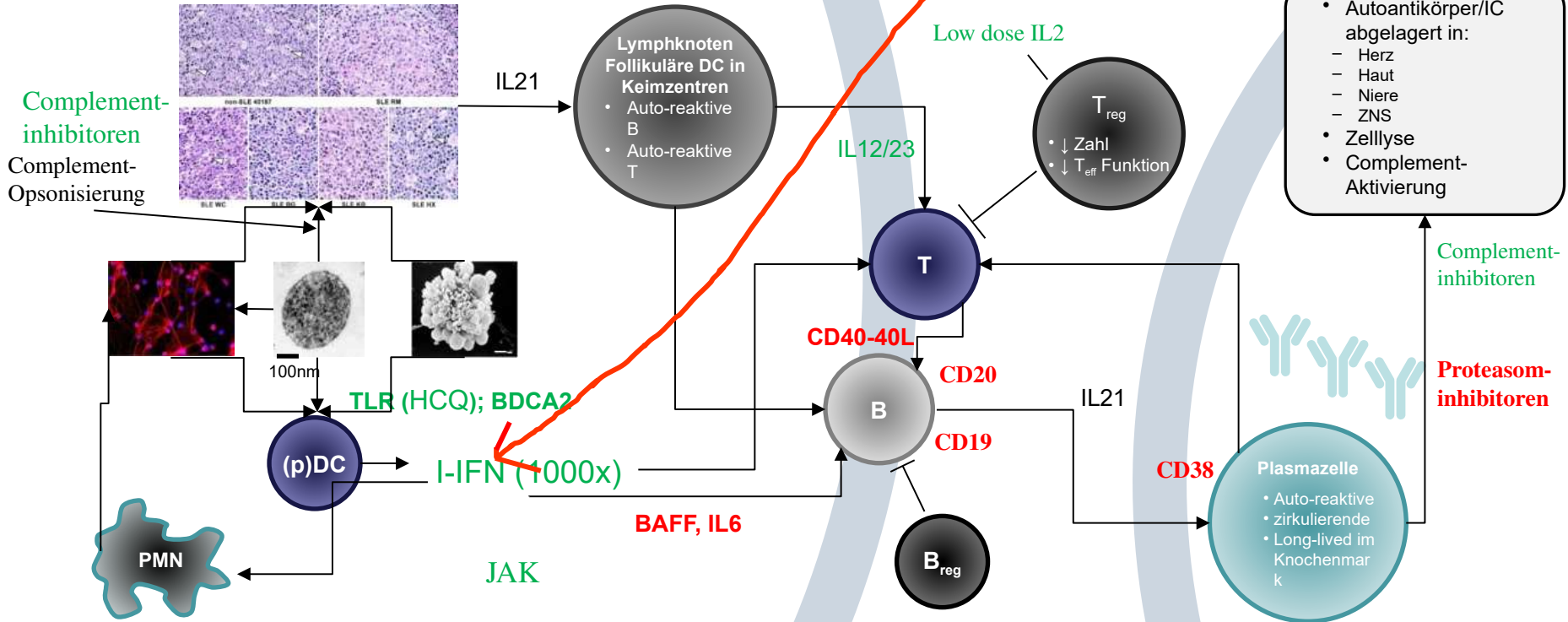


UniversitätsKlinikum Heidelberg

CD19-CAR-T-Zellen zur Behandlung des SLE: was haben wir gelernt?

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
Sektion Rheumatologie des UniversitätsKlinikums Heidelberg
St. Vincentius-Krankenhaus Heidelberg
und
med.-wissenschaftlicher Leiter des
Rheumazentrums Baden-Baden

Die Pathogenese des SLE – ein Konzept



APRIL, a proliferation inducing ligand; BAFF, B-cell activating factor; BDCA2, blood dendritic cell antigen 2; CD, cluster of differentiation; CNS, central nervous system; DC, dendritic cells; HCQ, Hydroxychloroquine; IC, immune complex; IFN, interferon; IL, interleukin; JAK, janus kinase; SLE, systemic lupus erythematosus; PMN, polymorphonuclear; TLR, toll-like receptors



B-Zell-gerichtete Therapieprinzipien bei SLE

Antikörper gegen CD20

(Rituximab) am meisten verwendet

Obinutuzumab

Antikörper gegen BLYS/TACI

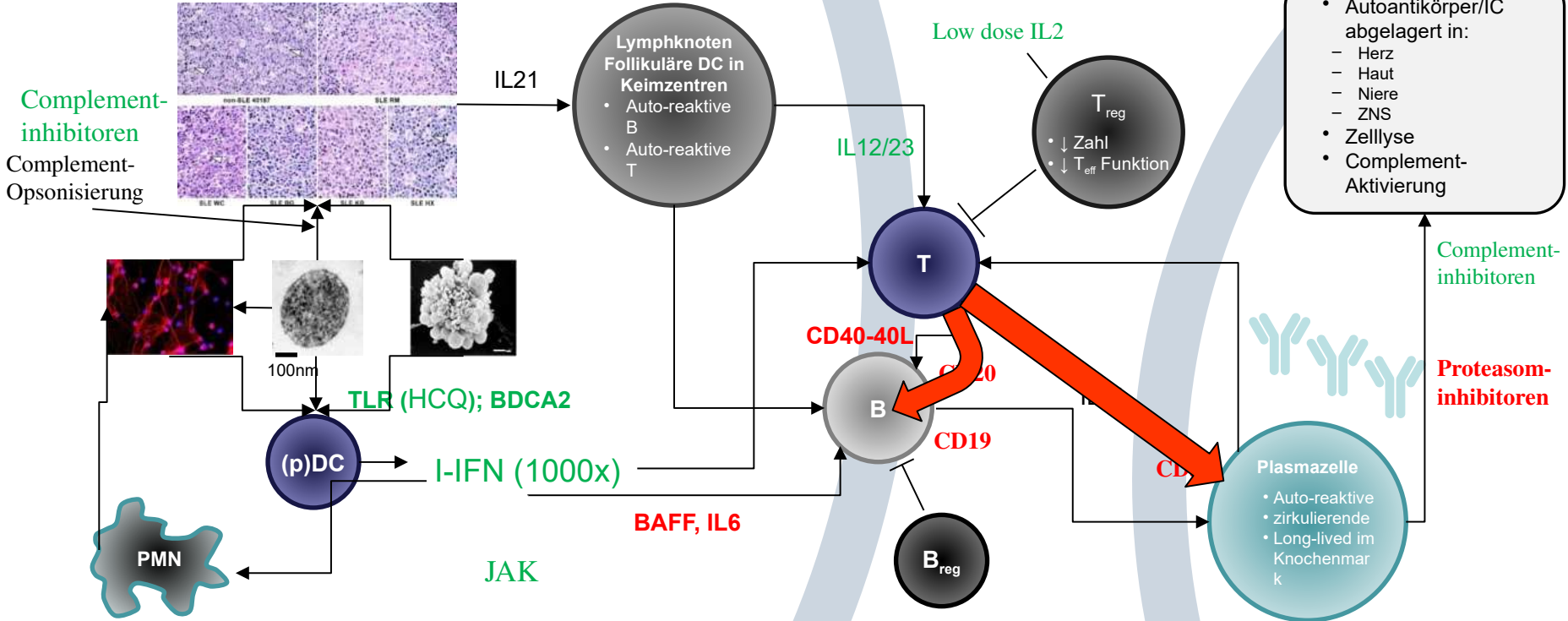
Belimumab zugelassen

Ianalumab/Telitacicept/Atacicept: Studien

Daratumumab/Bortezomib

CD19 CAR-T-Zelltherapie

Die Pathogenese des SLE – ein Konzept

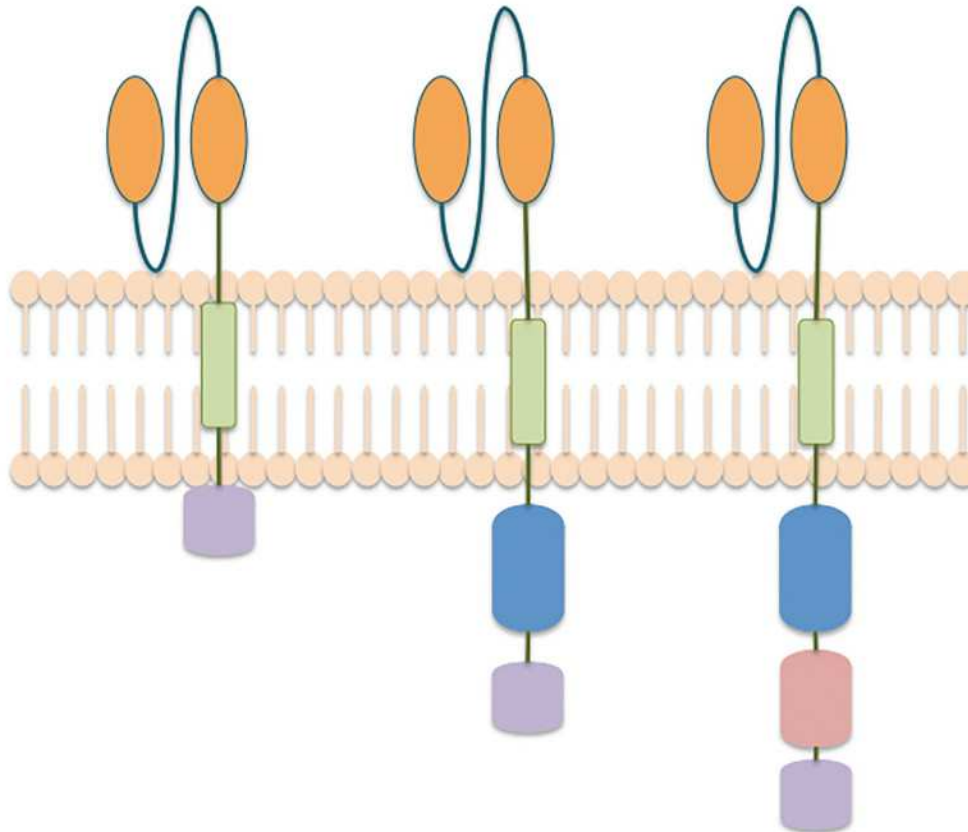


APRIL, a proliferation inducing ligand; BAFF, B-cell activating factor; BDCA2, blood dendritic cell antigen 2; CD, cluster of differentiation; CNS, central nervous system; DC, dendritic cells; HCQ, Hydroxychloroquine; IC, immune complex; IFN, interferon; IL, interleukin; JAK, janus kinase; SLE, systemic lupus erythematosus; PMN, polymorphonuclear; TLR, toll-like receptors

1st Generation CAR

2nd Generation CAR

3rd Generation CAR





Das Heidelberger CAR-Programm in der Rheumatologie

Therapie der Fibrose: hoher medizinischer Bedarf

Autoantikörper-positive (B-Zell-getriebene) Autoimmunerkrankungen mit (Lungen)fibrose

- Scl70-Ab positive systemische Sklerose + ILD
 - ANCA-pos. Vasculitis + ILD
 - seropos. RA + ILD
 - Sjögren-assoziierte ILD
 - Anti-Synthetase-Syndrome
- IgG4-Syndrome mit organrelevanter Fibrose



FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies

November 28, 2023

Summary of the Issue

The Food and Drug Administration (FDA) has received reports of T-cell malignancies, including chimeric antigen receptor CAR-positive lymphoma, in patients who received treatment with BCMA- or CD19-directed autologous CAR T cell immunotherapies.

25 Fälle mit T-Zell-Lymphomen bei >27000 Anwendungen



Innovative Therapie des SLE

Was haben wir gelernt?

Obinutuzumab > Rituximab: (NK-)Zell-Lyse über Ak-Bindung

Ianalumab > Belimumab: (NK)-Zellyse über Ak-Bindung

CAR-T-Zell-Therapie > Obinutuzumab: zellabhängige Lyse (im Gewebe, LK?!)

SLE ist eine Plasmazellerkrankung (Vordaten z.B. Hiepe/Radbruch)

Daratumumab

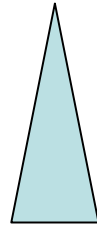
Proteasomen-inhibitoren



Therapieeskalation SLE

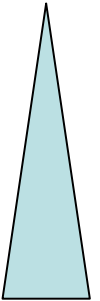
Plasmazell-gerichtet

Rituximab
Obinutuzumab
Daratumumab
Proteasomeninhibitor

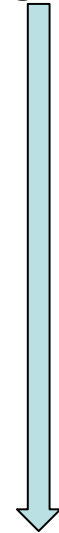


zelluläre B-Zell-Lyse

Rituximab
(Ianalumab)
Obinutuzumab
Bispezifische Ak CD3-BCMA
CAR-T-Zellen



Therapie des SLE:
Spezifität steigt mit Plasmazellen als target
Effizienz steigt mit zellulärer Zytotoxizität



Teclistamab, Elranatamab



Innovative Therapie des SLE

Was haben wir gelernt?

Obinutuzumab > Rituximab: (NK-)Zell-Lyse über Ak-Bindung!

CAR-T-Zell-Therapie > Obinutuzumab: zellabhängige Lyse (im Gewebe, LK?)!

SLE ist eine Plasmazellerkrankung (Vordaten z.B. Hiepe/Radbruch)

Daratumumab

Proteasomen-inhibitoren

Hypothese: zellgetriebene Plasmazellyse ist optimal:

bispezifische Ak: Teclistamab, Elranatamab

„Plasmazelle“ nicht nur **ein** typischer Zelltyp:

Schett: CART-Therapie: Auto-Ak verschwunden, Impf-AK bleiben

unsere Daten: Scl70 verschwunden, IgG konstant