

OPEN ACCESS

**Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)  
in the Helmholtz Association**

<https://edoc.mdc-berlin.de/25143/>

## **CD19-gerichtete CAR-T-Zellen schützen vor ANCA-induzierter akuter Nierenschädigung: neue Therapieansätze für Autoimmunerkrankungen**

---

Kettritz, R.

This is the final version of the accepted manuscript. The original article has been published in final edited form in:

Nephrologie aktuell  
2024 JUL ; 28(06): 244  
doi: [10.1055/a-2270-4852](https://doi.org/10.1055/a-2270-4852)

Publisher: [Georg Thieme Verlag KG](#)

Copyright © 2024. Thieme. All rights reserved.

## Neue Therapieansätze für Autoimmunerkrankungen

### CD19-gerichtete CAR T Zellen schützen vor ANCA-induzierter akuter Nierenschädigung

Quelle: Lodka D, Zschummel M, Bunse M et al. CD19-targeting CAR T cells protect from ANCA-induced acute kidney injury. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print, doi:10.1136/ard-2023-224875

#### Vorspann

B-Lymphozyten spielen eine zentrale Rolle bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, einschließlich den ANCA-Vaskulitiden. B-Zellen präsentieren Antigene und sind Vorläufer von Plasmazellen, die die antigenspezifischen Antikörper – PR3- oder MPO-ANCA – produzieren. Lodka und Kollegen verwenden ein ANCA-Vaskulitis Mausmodell, um die Hypothese zu testen, dass *chimeric antigen receptor* (CAR) modifizierte T Zellen, die gegen CD19, ein Oberflächenmolekül auf B Zellen gerichtet sind, vor einer ANCA-induzierten nekrotisierenden extrakapillär-proliferativen Glomerulonephritis (NCGN) schützen.

#### Methoden

Eine MPO-ANCA Vaskulitis wurde in Mäusen induziert. Gleichzeitig erhielten die Tiere CAR T Zellen entweder gegen CD19 oder gegen eine irrelevante Kontrolle. Es erfolgten Analysen von CAR T Zellen und Zellen der B Zelllinie in verschiedenen Kompartimenten mittels Durchflusszytometrie und quantitativer PCR. ANCA-Titer wurden durch ELISA quantifiziert. Die Nieren wurden histologisch und durch Urin-Untersuchungen auf das Vorliegen einer NCGN untersucht.

#### Ergebnisse

Die Forscher um Dörte Lodka aus der Berliner Vaskulitisarbeitsgruppe zeigten, dass CAR T Zellen, die spezifisch gegen CD19-exprimierende B Zellen gerichtet sind in den Mäusen „angewachsen“ (*engrafted*) waren und in verschiedenen Kompartimenten, inklusive den Nieren detektiert werden konnten. Dieser Befund zeigt, dass CAR T Zellen nicht nur in Lymphorgane, sondern auch in betroffene Endorgane migrieren. Die CD19 CAR T Zellen depletierten die B Zellen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 8 Wochen. Plasmablasten und intermediären Plasmazellen wurden ebenfalls effektiv depletiert, während Plasmazellen kaum betroffen waren. Diese differenziellen zellulären Effekte beruhten auf der Tatsache, dass Plasmazellen CD19 nicht exprimieren. Wichtig, CD19 CAR T Zellen verhinderten effektiv das Auftreten einer NCGN. Interessanterweise sanken die MPO-ANCA Titer in der Behandlung Gruppe schneller ab als bei den Kontrollen, wobei der Effekt inkomplett war. Dieser Befund weist darauf hin, dass zusätzliche, autoantikörperunabhängige B Zell Funktionen krankheitsbedeutend sind. Hierzu zählen Antigenpräsentation, Zytokinproduktion und verschiedenste Interaktionen mit anderen Immunzellen.

### **Kommentar**

Nachdem CD19 CAR T Zellen nunmehr von der FDA (US Food and Drug Administration) als Therapie bei bestimmten Lymphomen und Leukämien zugelassen wurde, zeigt die Studie von Lodka und Mitarbeitern, dass CD19 CAR T Zellen auch eine neue Behandlungsstrategie für Autoimmunerkrankungen darstellen können. Es wurde eine robuste Depletion von B Zellen, Plasmablasten und intermediären Plasmazellen erreicht und damit das Auftreten einer NCGN verhindert. CD19 CAR T Zellen haben mehrere potentielle Vorteile gegenüber CD20-depletierenden Antikörpern (Rituximab). Das betrifft sowohl die Effektivität und Dauer der Depletion als auch die Tatsache, dass die CD19 CAR T Zellen sowohl in Lymphorgane als auch

in die entzündeten Nieren migrieren, wo sie auf gewebeständige CD19-exprimierende Zellen treffen. Es erscheint denkbar, dass CD19 CAR T Zellen sogar zu einer Reprogrammierung von B Zellen in einen naiven Zelltyp führen. Solch einen Effekt könnte eventuell eine langfristige immunsuppressive medikamentöse Therapie zur Remissionserhaltung einer ANCA-Vaskulitis überflüssig machen. In der Tat wurde dieser Umstand kürzlich für einen therapierefraktären Patienten mit Lupus erythematosus gezeigt. Spannend wird es sein, ob die CAR T Zell-Therapie weiterentwickelt werden kann, so dass nicht alle, sondern gezielt ANCA-spezifische B Zellen depletiert werden. Dazu müssen sog. *chimeric autoantibody receptor* T (CAAR-T) Zellen entwickelt werden. Natürlich muss in zukünftigen Studien gezeigt werden, dass eine schon manifeste ANCA-Vaskulitis durch CAR T Zellen behandelt werden kann und dass diese Strategie nicht nur in Mäusen, sondern auch in Patienten funktioniert.

## **Fazit**

- CD19 CAR T Zellen bewirken eine effektive Depletion von B Lymphozyten, Plasmablasten und intermediären Plasmazellen - in Lymphorganen und den betroffenen Nieren
- CD19 CAR T Zellen sind einer CD20-depletierenden Antikörpertherapie potentiell überlegen
- Autoimmunerkrankungen mit singulären Antigenen eignen sich für die Entwicklung von Autoantikörper-spezifischen CAR T Zelltherapien
- Remissionen ohne medikamentöse immunsuppressive Therapie erscheinen durch den Einsatz von CAR T Zellen möglich

Korrespondenzadresse

Univ.-Professor Dr. med. Ralph Kettritz

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin

Charité - Universitätsmedizin Berlin und Experimental and Clinical Research Center,

Charité und Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der

Helmholtz-Gemeinschaft (MDC)

Chariteplatz 1

10117 Berlin, Germany

Kettritz@charite.de