

HS-11.10 Die Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren des Gastrointestinaltrakts mit gentechnisch modifizierten mesenchymalen Stromazellen (TREAT-ME 1) – Ergebnisse einer klinischen Phase I Studie

H. Nieß¹, J. von Einem¹, M. Thomas¹, P. Nelson¹, C. Günther², R. Huss², C. Bruns³, V. Heinemann¹, J. Werner¹, M. Angele¹

¹Klinikum der Universität München

²Apceth GmbH & Co KG, München

³Klinikum der Universität Magdeburg

Hintergrund: Neuartigen Behandlungsstrategien der „Advanced-therapy Medicinal Products (ATMP)“, zu denen Gentherapien und somatische Zelltherapien gehören, können eine zusätzliche therapeutische Modalität bei (neo-) adjuvanten Therapiekonzepten darstellen. Aus unseren tierexperimentellen Arbeiten ist bekannt, dass mesenchymale Stromazellen (MSCs) nach systemischer Injektion in verschiedene Karzinome einwandern und dort diverse biologische Funktionen ausüben. Dieses „Homing“-Verhalten kann als Plattform für eine stammzellbasierte Gentherapie dienen. Wir initiierten nun die erste klinische Studie weltweit, bei der autologe, gentechnisch modifizierte MSCs (gmMSCs) zur tumorspezifischen Gentherapie eingesetzt werden.

Methoden: Einschlusskriterien zur TREAT-ME1 Studie sind fortgeschrittene, rezidierte oder metastasierte Adenokarzinome des GI- und HPB Bereichs. Autologe MSCs wurden von jedem Patienten per Beckenkammpunktion gewonnen, nach GMP Richtlinien aufbereitet und gentechnisch modifiziert. Der verwendete selbst-inaktivierende Gamma-Retrovirale Vektor sieht die Expression des therapeutischen Gens (HSV-TK) unter Kontrolle eines tumorspezifischen Promotors vor. Die Patienten erhielten gmMSC - Infusionen an den Tagen 1, 8, 15, jeweils gefolgt von mehreren Ganciclovirgaben. Zwei Dosierungen (1,5 Mio. und 3,0 Mio. MSC / kg KG) der gmMSC wurden bewertet. In Phase I der Studie standen Patienten-sicherheit und technische Machbarkeit im Vordergrund.

Ergebnisse: In der Phase I der Studie wurden insgesamt sechs Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen behandelt. Die Behandlungsdiagnosen umfassten drei kolorektale-, ein cholangiozelluläres und zwei Pankreas-karzinome. Es wurden keine dosislimitierende oder Off-Target Toxizitäten beobachtet. Nach RECIST Kriterien zeigten 4/6 Patienten eine stable disease (SD) drei Monate nach MSC Gabe, zwei Patienten eine progressive disease (PD) und ein Patient eine nachhaltige SD (> 5 Monate).

Fazit: Die Phase I der TREAT-ME1 Studie zeigt die Machbarkeit und Sicherheit einer kombinierten somatischen Zell- und Gentherapie. Die autologe Zelltherapie war mit hervorragender Verträglichkeit assoziiert. Die sicherheitsrelevanten Daten ermöglichen eine Fortsetzung in Phase II mit höherer Zelldosis, bei der auch die Anwendung der gmMSCs im neoadjuvanten Setting erfolgen soll.