



# Stammzelltransplantation & Gentherapie bei PID - Indikation, Komplikationen, Ausblick -

Prof. Dr. Ursula Holzer  
28.09.2024



# Primary immunodeficiencies (PID)

- Meist monogenetisch bedingte Störung der Immunfunktion
    - > Verschiedene, rezidivierende Infektionen
    - > Autoimmunität
    - > Lymphoproliferation
    - > Inflammation
    - > Atopie
    - > Prädisposition für maligne Erkrankungen
- > 350 genetische Ursachen gefunden



# Indikation SZT PID

- Störung der Immunfunktion aufgrund hämatopoetischer Zellen
  - > Ersatz der mutierten Zellen durch gesunde hämatopoetische Stammzellen
- Schwere kombinierter Immundefekt (SCID) als medizinischer Notfall und Sofortindikation für SZT (Neugeborenen-Screening)
- Indikation und Zeitpunkt bei anderen PIDs
  - > abwägen Risiko SZT gegenüber Risiken der Krankheitsentwicklung
  - > Individuell für zugrundeliegende PID und Patient
- Defekt in Thymusfunktion oder extra-hämatopoetisch
  - > SZT NICHT indiziert



# Indikation SZT PID

**SCID:**  
schwerer kombinierter Immundefekt

**CGD:**  
Chronische Granulomatose

**IPEX:**  
Immun-Dysregulation, Polyendokrinopathie, X-linked

**WAS:**  
Wiskott-Aldrich-Syndrom

**CVID:**  
Common variable immunodeficiency

**GOF:**  
Gain of function

HSCT curative	HSCT partially curative	HSCT controversial
SCID	Cartilage Hair Hypoplasia	CVID
CID <sup>^</sup>	PGM3 deficiency	Agammaglobulinemia
CGD	STAT1-GOF	Complement deficiencies (other than C1q deficiency)
DOCK8 deficiency	STAT3- GOF	DGS
DOCK2 deficiency	Severe congenital neutropenia	IKBA deficiency
IPEX	ADA2 deficiency	NEMO deficiency
WAS	CIQ deficiency	
WIP deficiency	CD25 deficiency	
ARPC1B deficiency	IL-10 deficiency	
CD40 ligand deficiency	IL-10 Receptor deficiency	
CD40 deficiency	DNA double-strand break repair disorders	
XLP1, XLP2		
APDS		
MHC Class II deficiency		
AD Hyper IgE syndrome		
CTLA4 haploinsufficiency		
LRBA deficiency		
Familial HLH types 1–5		
GATA2 deficiency		
RAB27A deficiency		
LAD I		
Reticular Dysgenesis		

Castagnoli R et al. Front Pediatr. 2019;7:295



# Patienten-Selektion

- Kriterien für Empfehlung (außer bei SCID) sind nicht clear-cut!
- Häufig kleine Kohorten und historische Daten zu outcome mit und ohne HSCT
- Neue medikamentöse Therapien noch nicht evaluiert (JAK-Inhibitoren, CTLA-4 Immunmodulation)
  - > Bridge bis SZT oder Alleintherapie?
- SZT vor Organschäden durch Infektionen/Autoimmunität
  - > Wann bester Zeitpunkt?
  - > Entscheidung allein aufgrund Genetik?

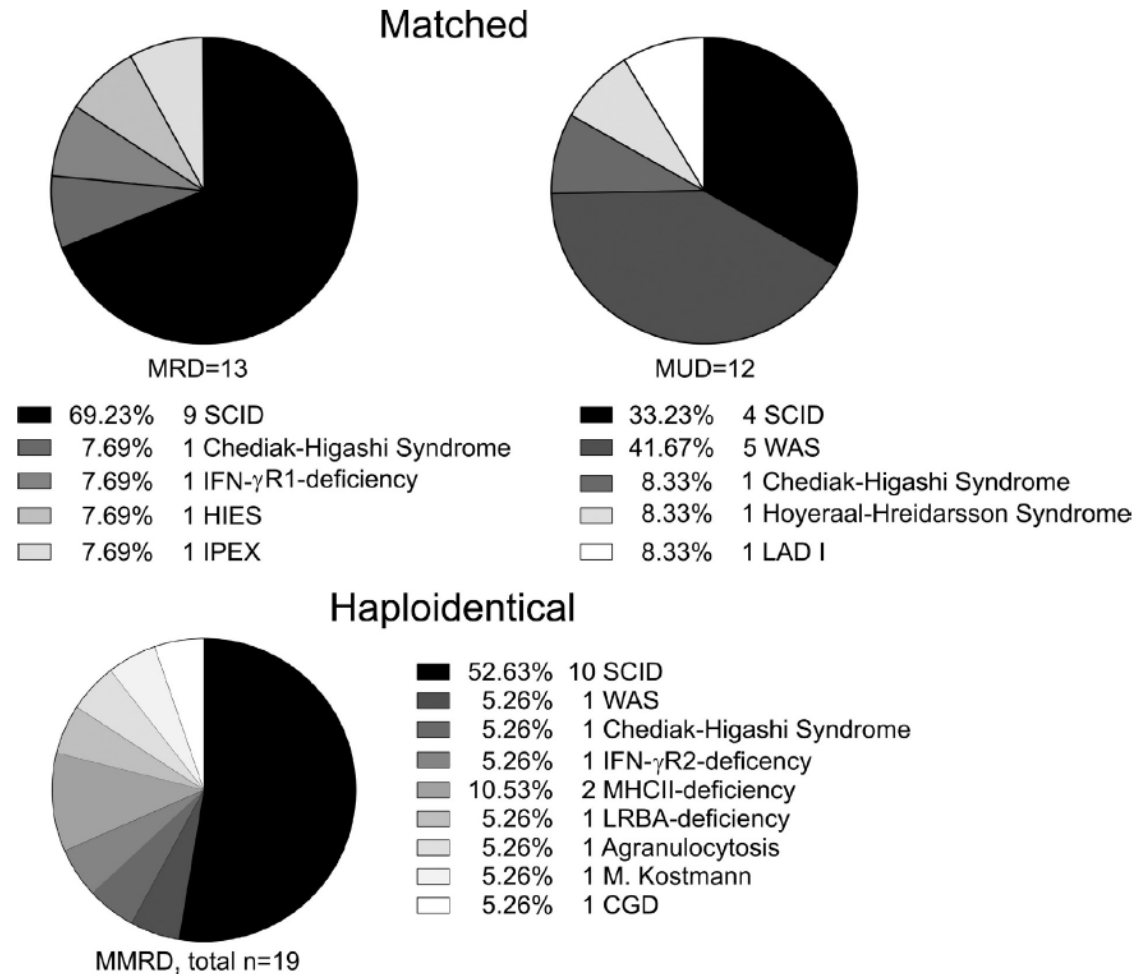


# Spenderauswahl

Spender	Spenderverfügbarkeit	Zeit bis Engraftment	GvHD Rate	Treatment related mortality (TRM) Rate	Vorteile	Nachteile	Sonstiges
Passender Familienspender (MRD)	Schnell	kurz	niedrig	niedrig	Zellen können nochmal erhalten werden, falls notwendig	<ul style="list-style-type: none"> <li>– &lt;30% der Patienten haben MRD</li> <li>– Risiko des Krankheits-carriers</li> </ul>	Standard
Passender Fremdspender (MUD)	Langsam	kurz	erhöht	niedrig		HLA Mismatch beeinflusst outcome	Passender Spender in 50-80%
Haploidenter Spender (MMRD)	Schnell	kurz	niedrig	niedrig		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Virale Infekte</li> <li>– Technisch aufwändig (Labor)</li> <li>– Risiko des Krankheits-carriers</li> </ul>	Erweiterter Familienspender-Kreis
Nabelschnurblut	Schnell	lang	niedrig	erhöht	Großer Spenderpool für ethnische Minderheiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Langsame Immunrekonstitution</li> <li>– Begrenzte Anzahl CD34+ Zellen</li> <li>– Virale Infektionen</li> <li>– Keine weitere Zellspende möglich</li> </ul>	Ideal für kleinere Kinder (ausreichend Zellen)



# Zwei-Zentren (Lund und Tübingen) Auswertung 2000-2020



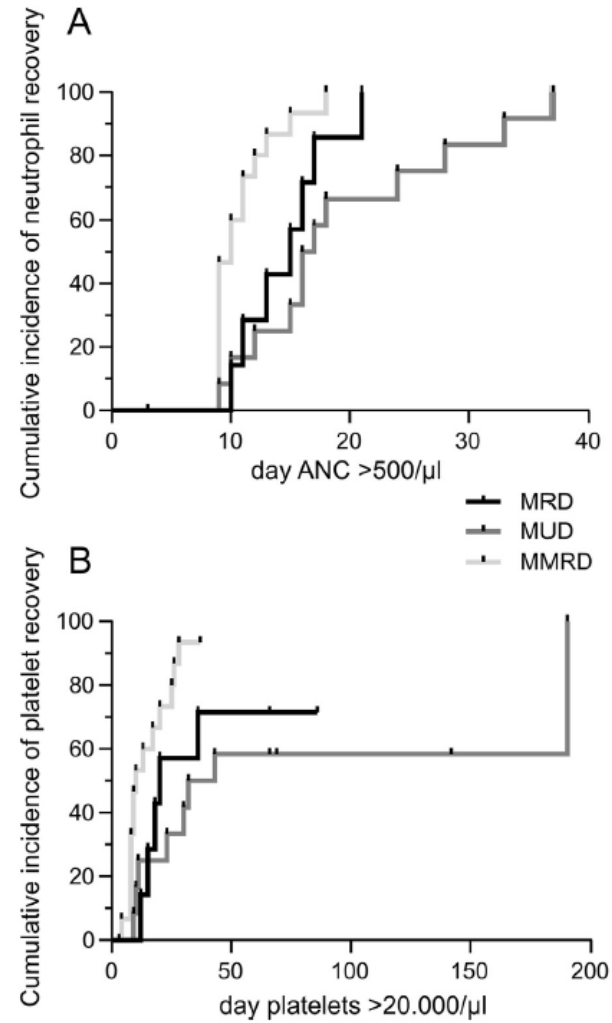
Holzer, U et al. Transplantation and Cellular Therapy. 2021, 27; 71.e1



# Regeneration

Neutrophile

Thrombozyten



Schnellste Regeneration bei haploidem MMRD

Holzer, U et al. Transplantation and Cellular Therapy. 2021, 27; 71.e1

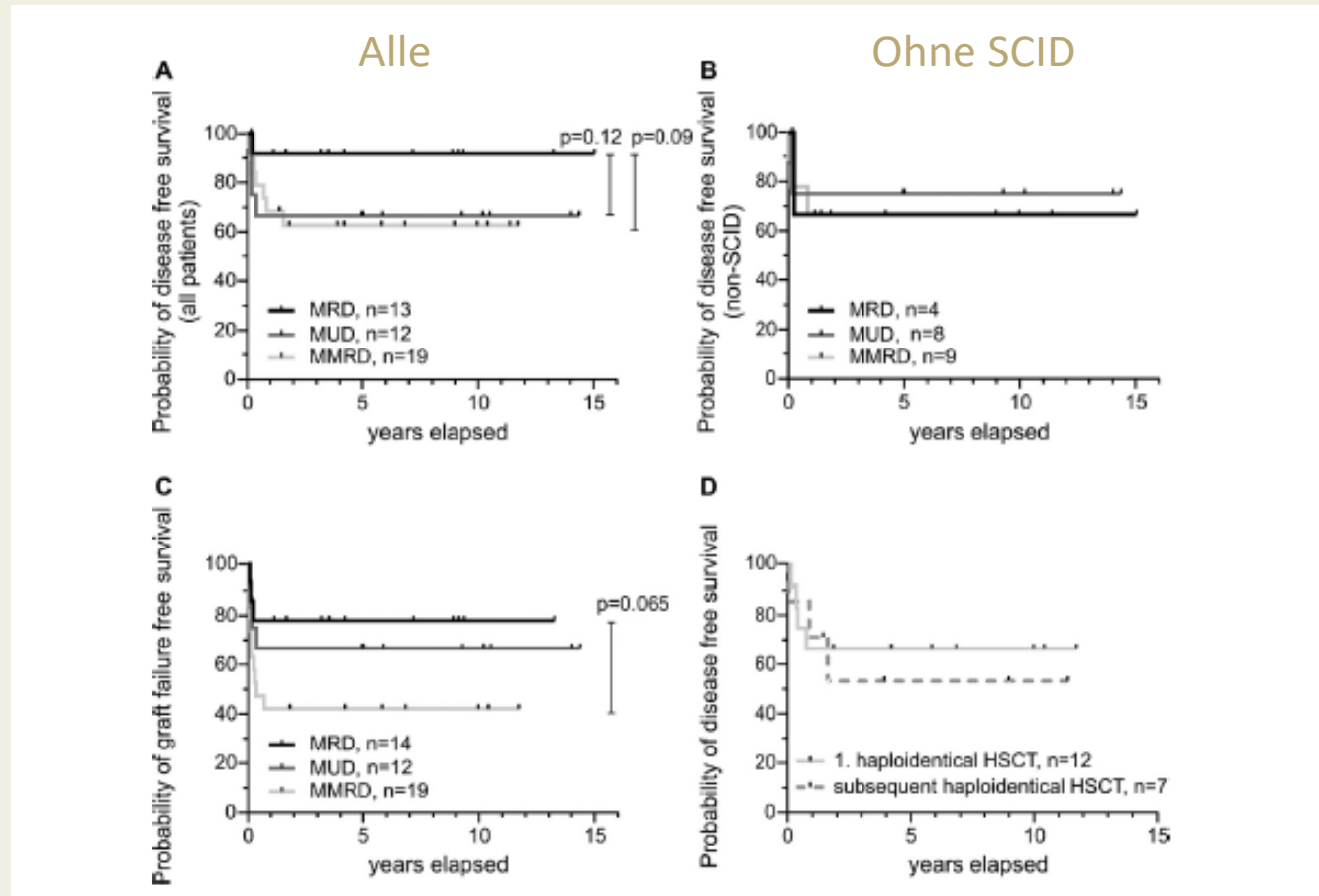




# Überleben

Krankheitsfreies Überleben

Überleben ohne Verlust Spenderzellen



- Überleben ist vergleichbar bei MUD und MMRD
- Überleben ist vergleichbar bei MRD und MMRD ohne SCID
- Verlust der Spenderzellen erhöht bei MMRD, aber nachfolgende Transplantation erfolgreich



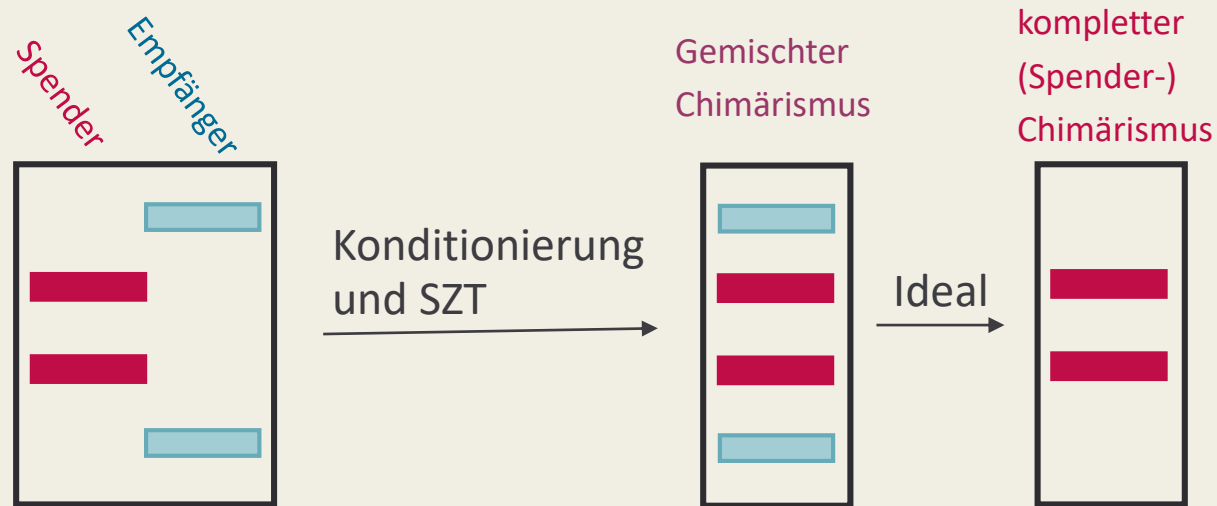
# Komplikationen der SZT

- Gemischter Chimärismus
- Virale Infektionen
- GvHD: Graft versus host disease (Spender-gegen-Empfänger Reaktion)



# Chimärismus

Per PCR (Mikro-Satellitenmarker) Unterscheidung Spender und Empfänger



- Für kernhaltige Zellen unterscheidbar (myeloische Zellen, CD3, CD19 etc.)
- Bei malignen Erkrankungen: gemischter Chimärismus → CAVE Abstoßung



# Chimärismus Varianten

- Vollständiger oder kompletter Chimärismus:
  - > die gesamten blutbildenden Zellen stammen vom Spender ab.
- Chimärismusverlust (loss of chimerism):
  - > Es bestand ein teilweiser Spenderzellchimärismus, der vollständig verloren gegangen ist (sekundäres graft failure).
- Stabiler gemischter (stable mixed) Chimärismus:
  - > gemischtes Profil, welches jedoch über die Zeit stabil bleibt.
- Splitchimärismus:
  - > Es sind nur Zellen einer Zelllinie vom Spender vorhanden, die übrigen Zellreihen stammen aber vom Empfänger ab

Für PIDs oft ausreichend



# Gemischter Chimärismus – Interpretation bei PIDs

- SCID
  - > Ohne Konditionierung: nur T-/B-Zell-Chimärismus vom Spender → häufig IgG-Substitution
  - > Spender myeloide Zellen notwendig für Langzeit Funktion von T- und B-Zellen → Konditionierung
- Wiskott-Aldrich-Syndrom, CGD
  - > Niedriger Spender-Chimärismus (myeloid) → autoinflammatorische/autoimmune Symptome
  - > Kompletter Chimärismus wünschenswert
- HLH, IPEX:
  - > Niedriger Spender-Chimärismus ausreichend für Symptomkontrolle (10-20%)



# Virale Infektionen

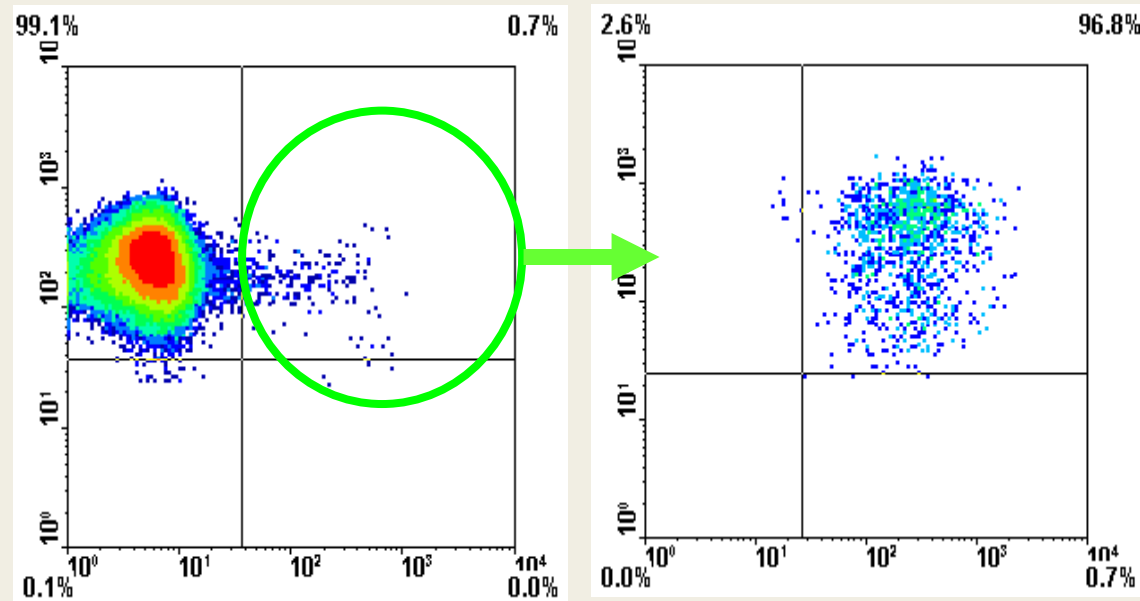
- Vor allem CMV-, EBV-, ADV-Infektionen kritisch
- Patienten mit PID oft schon vor Transplantation belastet
  - > Virus-Clearing vor SZT aufgrund von Immundefekt nicht möglich
- Standardmäßig antivirale Prophylaxe und Überwachung per PCR nach SZT
- Antivirale Therapie/Prophylaxe beschränkt
  - > Nur begrenzte Anzahl von Medikamenten
  - > Organ-Toxizität: kumulativ und in Kombination mit anderen Medikamenten
- Virus-spezifische T-Zellen als neuer Ansatz



# Antigen-spezifische T-Zellen

500 ml Spenderblut  
Ex-vivo Stimulation mit  
viralem Antigen

Gamma-INF secretion  
assay



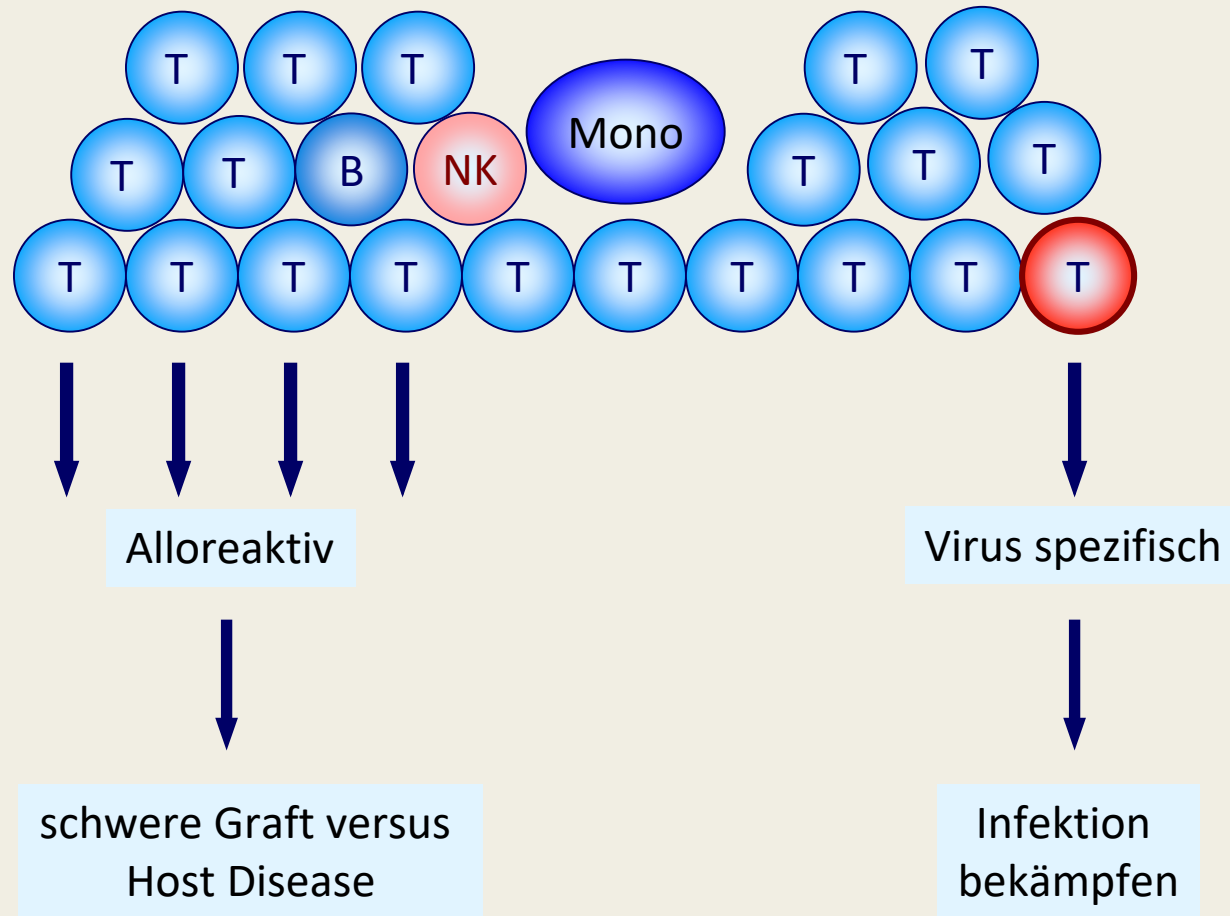
IFN- $\gamma$  vor Isolation

IFN- $\gamma$  nach Isolation

zur Verfügung gestellt von P. Lang, Feuchtinger / Lang Exp.Hematol 2005 32, 282-289



# Virus-spezifische T-Zellen

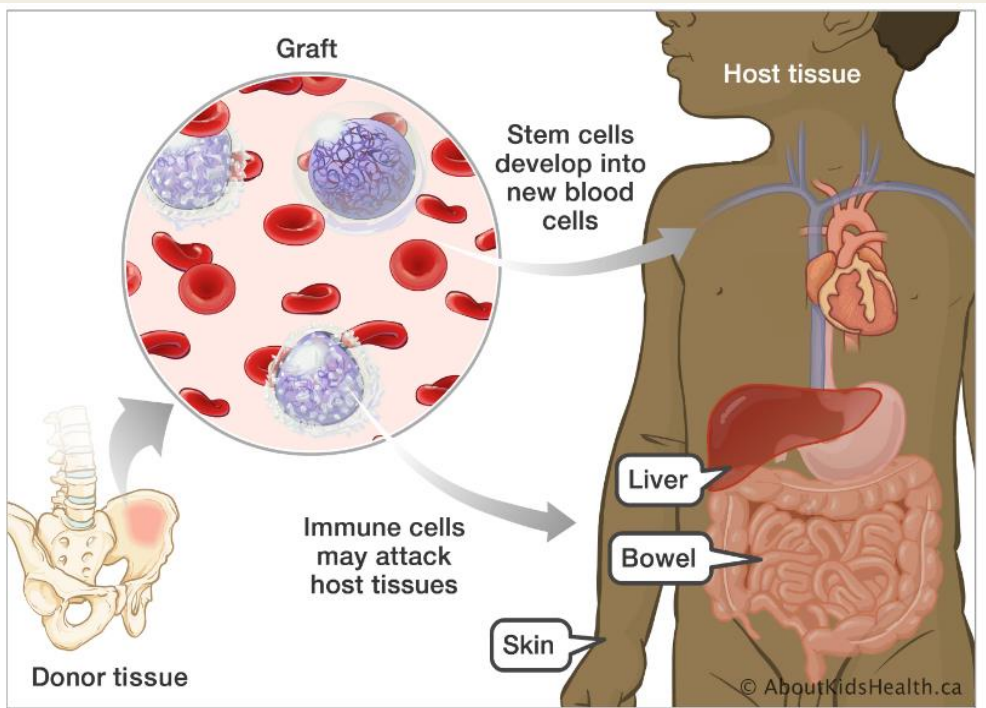


Phase III Studie:  
TRACE- ("TRansfer of Adenovirus,  
Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus-  
specific T cells"), Prof. Feuchtinger





# Graft versus host disease (GvHD)



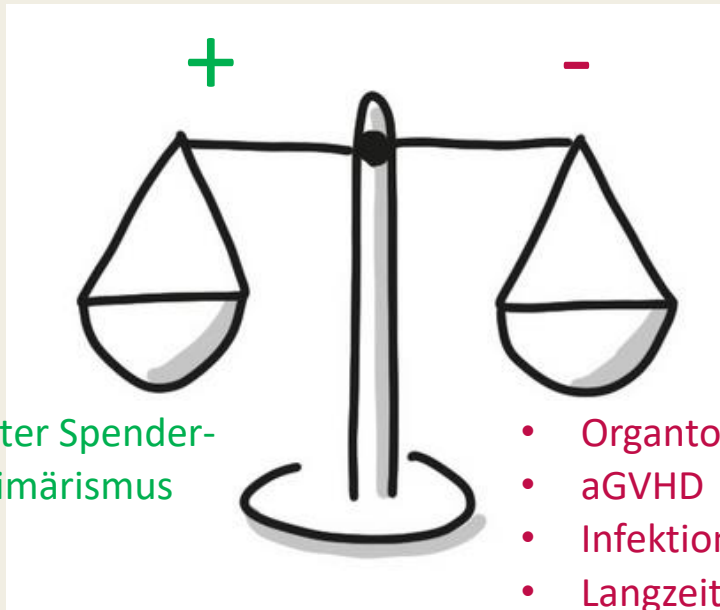
<https://www.aboutkidshealth.ca>

- Akute und chronische GvHD
  - > Führende Ursache für Morbidität und Mortalität nach SZT
- Beeinträchtigt Thymopoese und damit Immunrekonstitution
- Immunsuppression zur Behandlung (Cortison)
  - > Langanhaltende Verminderung der Immunkompetenz
  - > Gefahr von Virus-Infekten
- Bleibende Organschäden (auch Thymus)
  - > Bei PID häufig bereits Organe beschädigt (Lunge, Darm)



# Myeloablative vs. Reduced-intensity (immunablative) Konditionierung

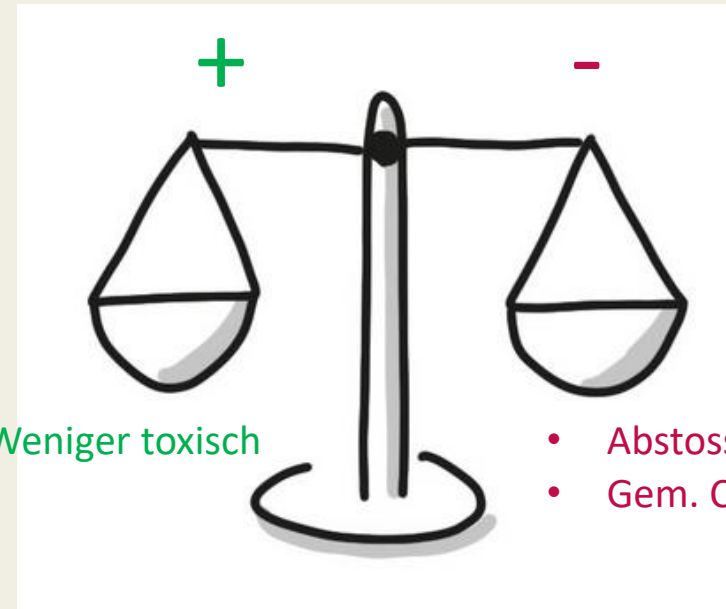
Myeloablativ



- Guter Spender-Chimärismus

- Organtoxizität
- aGVHD
- Infektionen
- Langzeit  
Komplikationen

RIC



- Weniger toxisch

- Abstossung
- Gem. Chimärismus



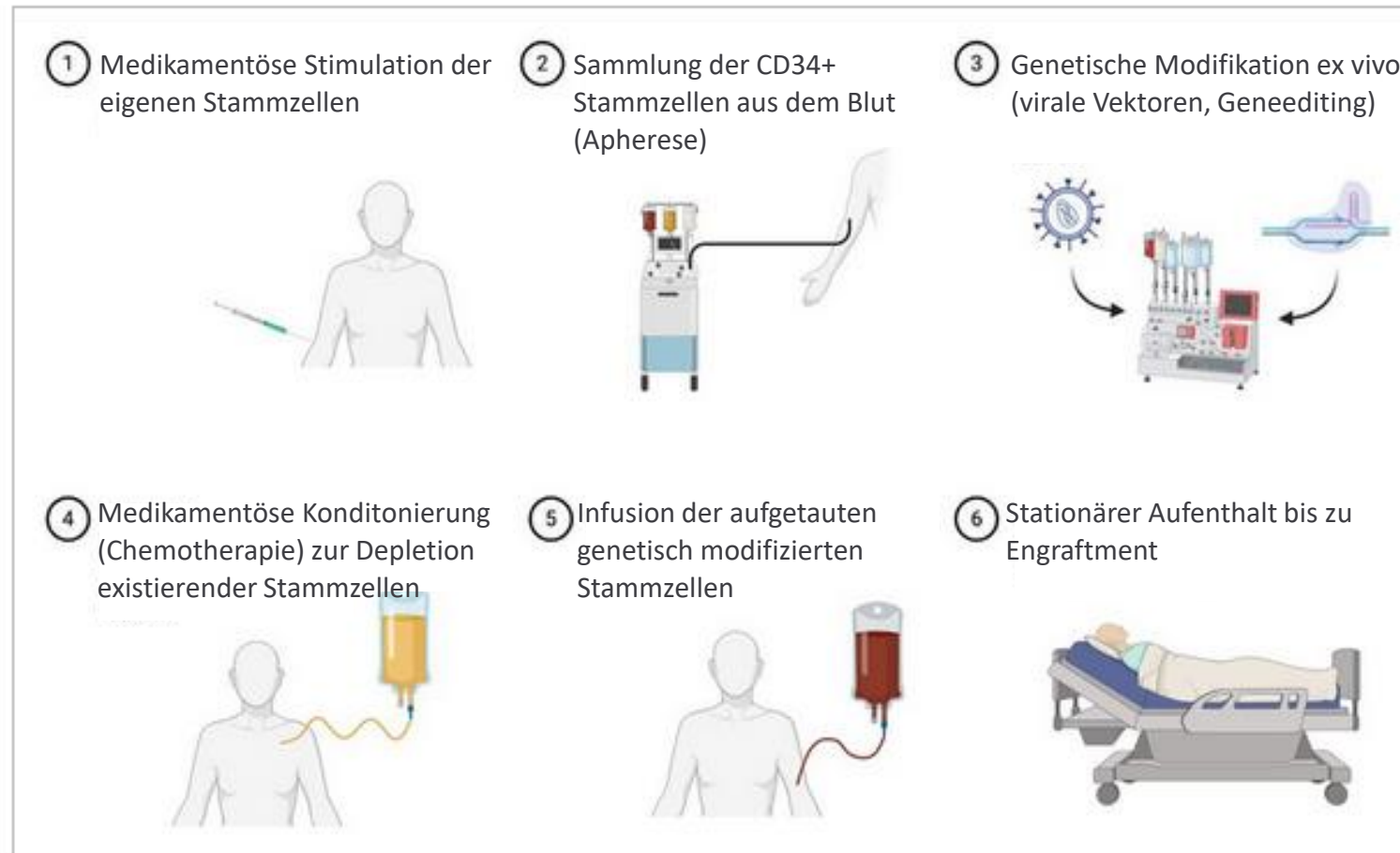
# Alternative: Gentherapie

- Infusion eigener (autologer), genetisch korrigierter Stammzellen
  - > Keine immunologische Nebenwirkungen (GvHD, Abstoßung) → keine Immunsuppression
  - > Nur immunsuppressive, keine myelosuppressive Konditionierung notwendig → weniger TRM
- Erste Ansätze 1990-2000er mit murinen retroviralen Vektoren
  - > Genotoxizität: ungewünschte Mutationen
  - > Entwicklung leukoproliferativer Erkrankungen (ALL)
- Neue Ansätze mit viralen Vektoren (adeno-associated virus; AAV) und Gene editing mit CRISPR/CAS9
  - > Einführung von self-inactivating-gamma-retroviral (SIN-cRV)
  - > Virale Gene addition: Zulassung für ADA-SCID (Strimvelis®), wenn kein MRD verfügbar
  - > CRISPR/CAS9 derzeit nur in Studien für Hämoglobinopathien

Kohn LA et al. Front Immunol. 2021; 12:648951



# Ablauf Gentherapie



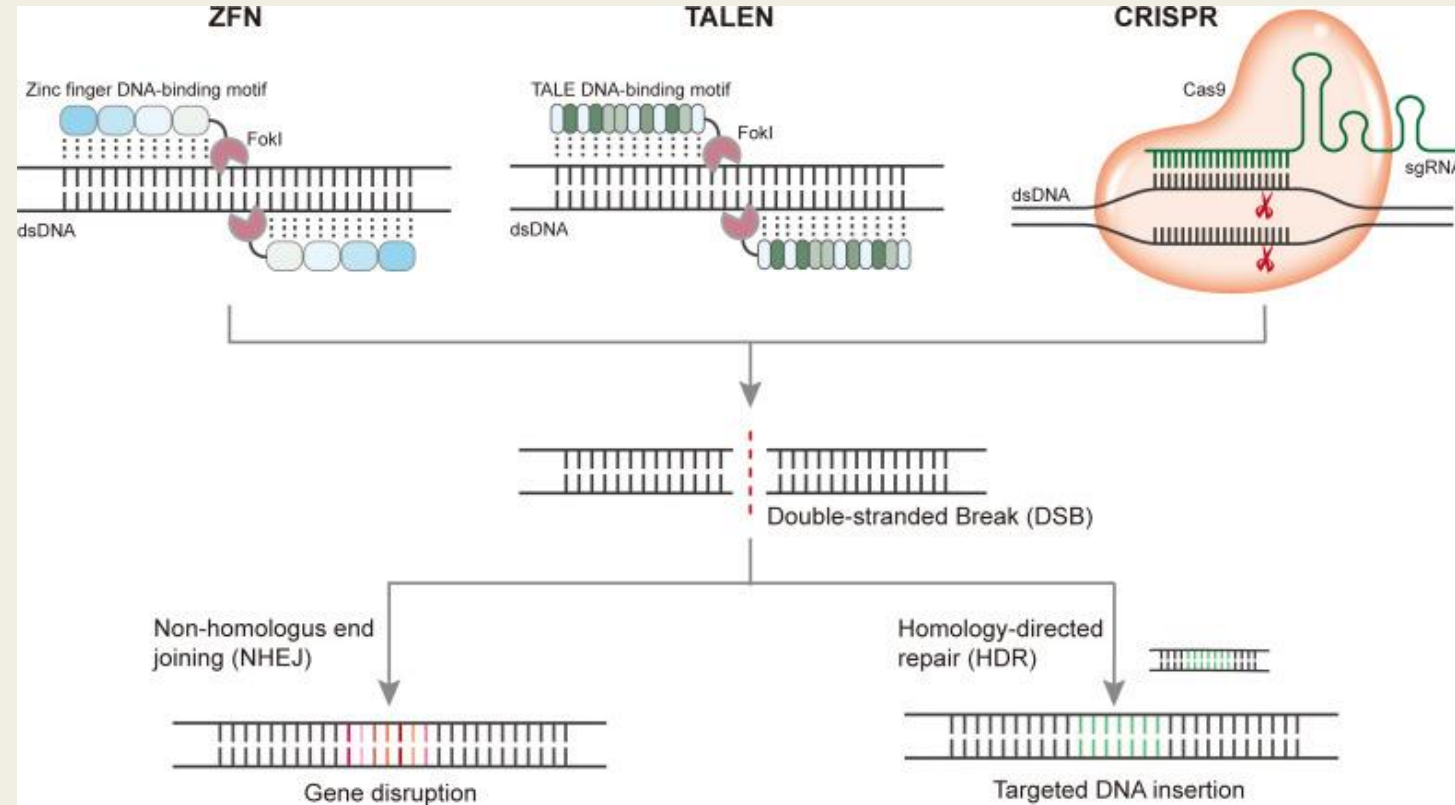
Fox TA et al. Br J Haematol. 2021; 193(6):1044-1059



# CRISP/CAS9

Nukleasen:

- zinc finger (ZFN)
- transcription activator-like effector Nucleases (TALENs)
- CRISPR/CAS

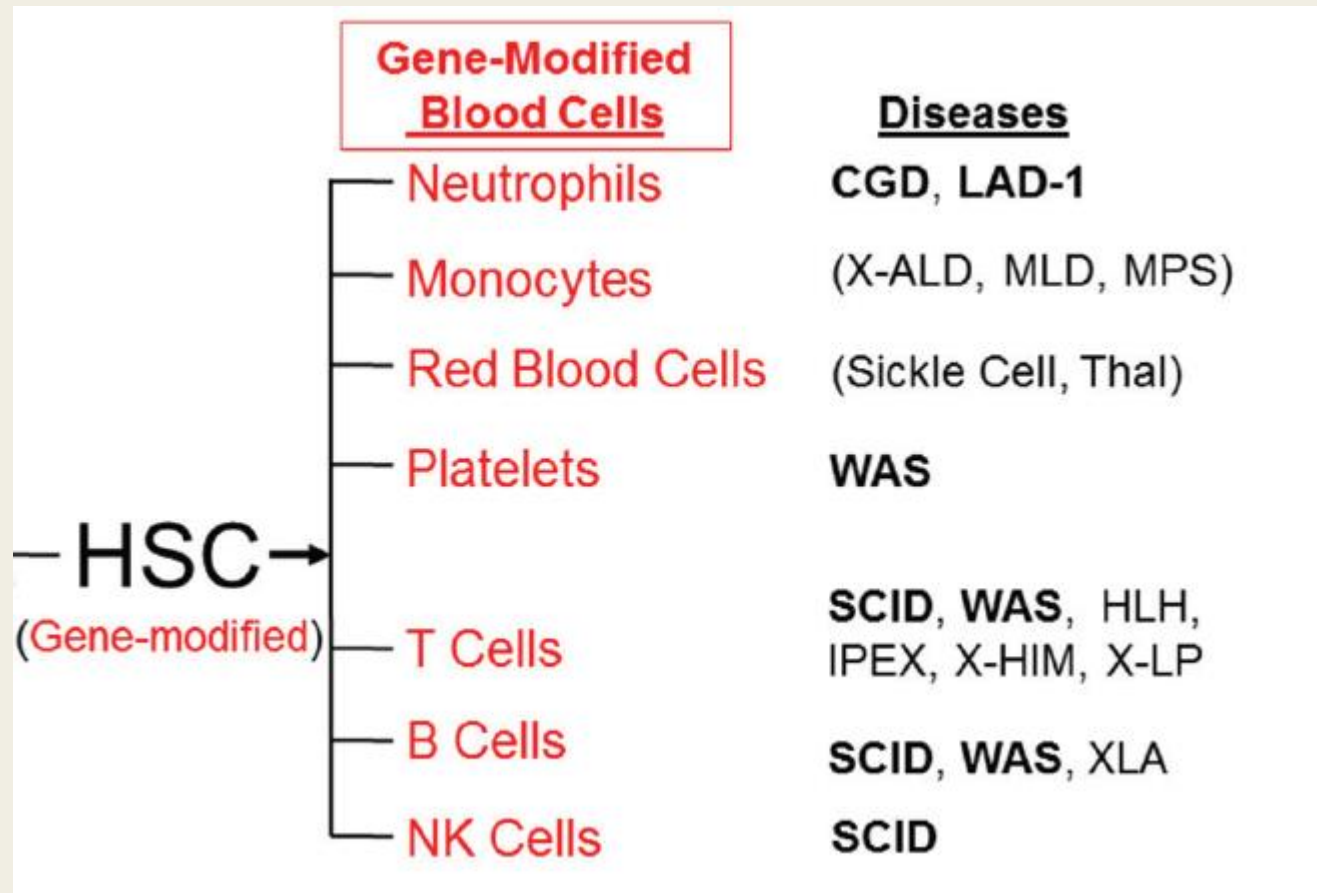


Nucleotid Insertionen oder Deletionen (indels)  
→ Inaktivierung des Gens

Homologie-directed repair (HDR) pathway  
→ Gen Korrektur



# Modifizierte Zellen bei Gentherapie



# Indikation Gentherapie derzeit

- Kein HLA-passender Spender verfügbar
  - > Alternativ haploidente Transplantation
- Vorerkrankungen machen allogene HSCT risikoreich
  - > Ältere/erwachsene Patienten



# Limitierung Gentherapie

- Nicht 100% der Zellen werden korrigiert (ca. 20-60%)
  - > Für gain-of-function Defekte schwierig
- Wielange halten autologe Zellen?
  - > Bisher keine Langzeit-Erfahrungen (derzeit ca. 8 Jahre für Strimvelis®)
  - > Bei ADA-SCID Studie 10-20% erneute Enzym-Substitution bzw. allo-HSCT
- Auftreten von onkogenetischen Veränderungen?
  - > 1 Kind mit ADA-SCID entwickelte ALL knapp 5 Jahre nach Therapie mit Strimvelis®

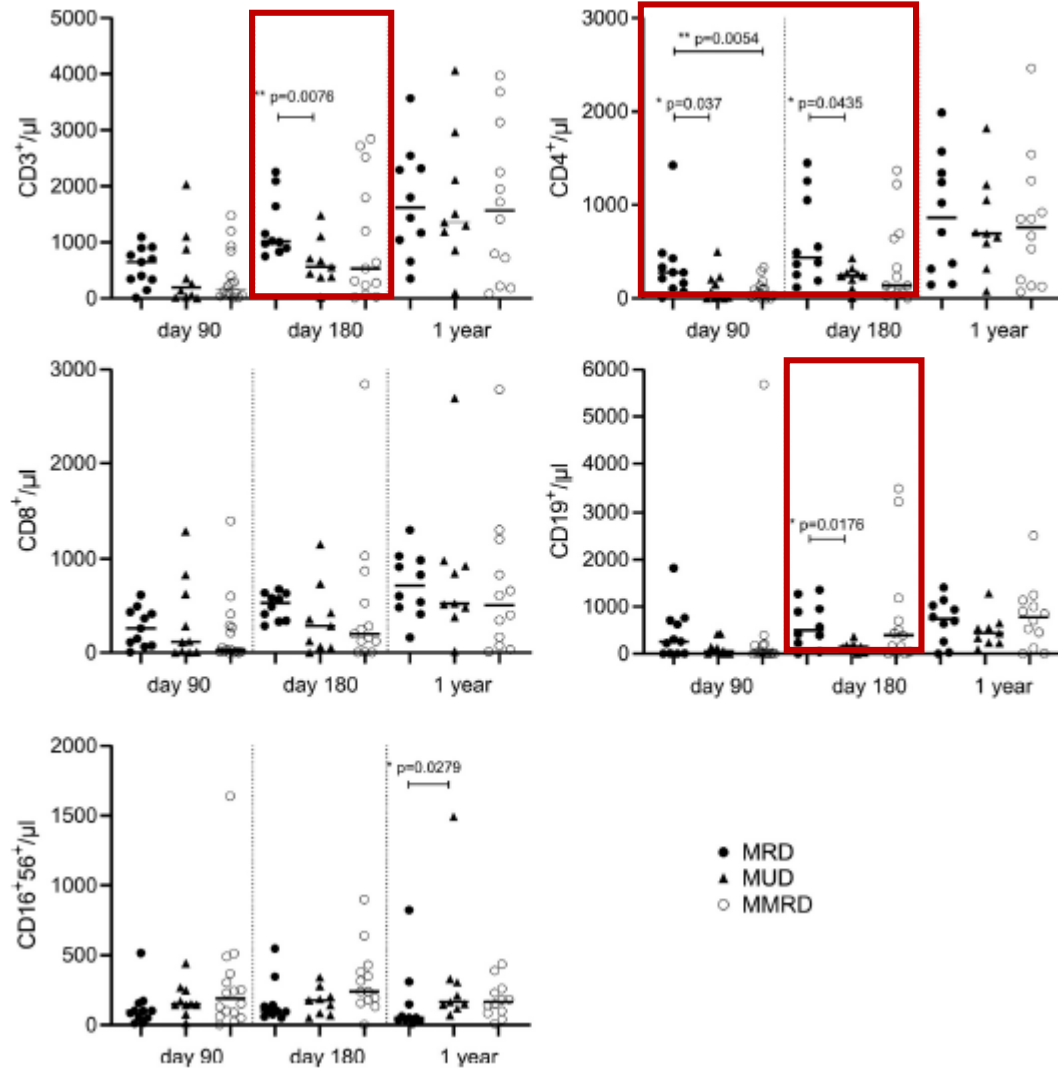




Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!



# Immunrekonstitution



## Immunregeneration schneller bei MRD

- T-Zellen mit CD3 an Tag 180 signifikant besser bei MRD
- CD4 an Tag 90 und Tag 180 besser bei MRD
- CD19 an Tag 180 besser bei MRD

Holzer, U et al. Transplantation and Cellular Therapy. 2021, 27; 71.e1

