

Auf die Mischung kommt es an – Neue Kombinationstherapie gegen aggressive Leukämie zeigt im Labor vielversprechende Ergebnisse

Forschende des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg haben eine vielversprechende neue Behandlungsmethode für eine besonders aggressive Form der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) entwickelt, die sogenannte Philadelphia-ähnliche ALL (Ph-like ALL). Diese Leukämie tritt vor allem bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen auf und gilt bislang als schwer behandelbar. Im Fokus der Studie stand eine Kombination aus drei Therapiestrategien: optimierte Immunzellen, ein therapeutischer Antikörper und kleine Hemmstoffe, sogenannte Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die krankheitsauslösende Signalwege blockieren.

Bei den Immunzellen handelt es sich um Natural Killer Zellen (NK-Zellen). Sie sind Teil des angeborenen Immunsystems und gehen gegen Tumorzellen und Virus-infizierte Zellen vor. Im Labor haben Prof. Martin Horstmann und sein Team NK-Zellen so verändert, dass sie Tumorzellen noch besser aufspüren und attackieren können. Ursprünglich stammen die NK-Zellen von freiwilligen gesunden Blutspendern.

Dreifach wirksam: Immunzellen, Antikörper und zielgerichtete Hemmstoffe

Die hochgerüsteten NK-Zellen allein reichen jedoch nicht aus, um eine Leukämie zu kontrollieren. Deshalb kombinieren die Forscher sie mit Hemmstoffen, die ganz gezielt gegen bestimmte genetische Veränderungen (Mutationen) in den Leukämiezellen wirken, im Sinne einer Präzisionstherapie. Diese Hemmstoffe, sogenannte Tyrosinkinase-Inhibitoren, können jedoch die Aktivität der NK-Zellen beeinträchtigen.

In jahrelanger Forschungsarbeit hat die Arbeitsgruppe von Horstmann eine Lösung gefunden, um dieses Problem zu umgehen: Es handelt sich um einen therapeutischen Antikörper, der an die Tumorzelle und die NK-Zelle bindet und damit die Anti-Tumor-Wirkung der NK-Zelle unterstützt.

Gezielte Kombination wirkt auch gegen resistente Leukämiezellen

Der so verstärkte Anti-Tumor-Effekt wird durch sorgfältig ausgesuchte Hemmstoffe nicht beeinflusst, sodass man alle drei Maßnahmen miteinander kombinieren kann. Dafür hatten die Erstautoren Dr. Zaya Eskandarian und Dr. Richard Hauch untersucht, wie die eingesetzten Tyrosinkinase-Hemmer die Funktion der Immunzellen beeinflussen. Sie wirkten sich unterschiedlich auf mehrere Merkmale der NK-Zellbiologie aus, einschließlich Lebensfähigkeit, Vermehrung, Stoffwechsel, Rezeptor-Repertoire und der Fähigkeit, Zellen zu töten. Spezifisch angreifende Inhibitoren beeinträchtigten die Immunreaktion nicht wesentlich, während breit wirkende Hemmstoffe die Antikörper-abhängige Wirksamkeit deutlich schwächten.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese Kombination im Labor eine starke antileukämische Wirkung entfaltet – selbst bei resistenten Leukämiezellen“, erklärt Horstmann. Besonders ermutigend: Die optimierten NK-Zellen konnten auch die Schwächen körpereigener, durch die Leukämie erschöpfter Immunzellen ausgleichen.

Die Ergebnisse liefern wichtige Grundlagen für neue Behandlungsansätze, die zukünftig im Rahmen klinischer Studien geprüft werden können. „Unser Ziel ist eine maßgeschneiderte Immuntherapie, die nicht nur gezielt gegen die Leukämiezellen wirkt, sondern auch gut verträglich ist“, so Horstmann.

Originalpublikation: Eskandarian Z, Hauch R, Schuster S, et al. Memory-like natural killer cell and CD19-antibody based immunotherapy in combination with tyrosine-kinase inhibition has antitumor effects against Ph(-like) acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Res.* 2025;13(6):881–896. doi: [10.1158/2326-6066.CIR-24-0746](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-24-0746)