

B-Zell-Lymphom: Ursache für schwere Krankheitsverläufe entdeckt

Wie sich besonders aggressive Lymphdrüsenkrebsformen erkennen lassen, hat ein internationales Forschungsteam unter der Leitung der Universitätsmedizin Frankfurt und der Goethe-Universität Frankfurt herausgefunden. Durch die Kombination von Gen- und Proteinanalysen konnten die Wissenschaftler*innen biologische Merkmale der Tumoren insbesondere von Hochrisiko-Patient*innen identifizieren, bei denen die Standardtherapie kaum Heilungschancen eröffnet. In Zukunft könnten solche Patient*innen direkt alternative effizientere Therapien erhalten. Zudem fand das Forschungsteam mittels experimenteller Laborforschung erste Hinweise auf therapeutische Ansatzpunkte.

FRANKFURT. Mit weltweit mehr als 150.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) die häufigste aggressive Form von Lymphdrüsenkrebs. In der Regel erhalten Patient*innen nach der Diagnose eine Standardtherapie aus einem therapeutischen Antikörper und einer Chemotherapie (R-CHOP oder Pola-R-CHP), und knapp zwei Drittel der Betroffenen haben gute Aussichten, damit geheilt zu werden. Mehr als ein Drittel der Patient*innen erleiden allerdings nach der Therapie einen Rückfall oder ihre Tumoren sprechen erst gar nicht auf die Behandlung an, sodass anschließend versucht wird, ihnen mit alternativen Therapien wie zum Beispiel einer CAR-T-Zelltherapie zu helfen.

Die unterschiedliche Wirksamkeit der Standardtherapie liegt an der großen molekularen Heterogenität der Tumorerkrankung. Daher sind Forscher*innen seit geraumer Zeit auf der Suche nach molekularen Merkmalen der Tumore, um die verschiedenen DLBCL-Typen zu unterscheiden und spezifisch zu therapieren.

Heterogene Erkrankung

Bisher wurde das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom detailliert genetisch untersucht. Dies hat zu genetischen Klassifikationen geführt, die Subtypen entsprechend genetischer Veränderungen einschließlich der Genexpression unterscheidet.

Ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Goethe-Universität und der Universitätsmedizin Frankfurt, des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung und des Frankfurt Cancer Institute hat nun neue Tumormerkmale jenseits der Genetik identifiziert, die DLBCL-Tumoren charakterisieren. Diese Merkmale könnten es in Zukunft erlauben, insbesondere Hochrisiko-Patient*innen zu identifizieren, bei denen die Standardtherapie keinen Erfolg verspricht.

Dazu untersuchen die Forscher*innen Tumorproben von 478 Patient*innen, indem sie die Mutationen in den Tumoren und die Expression jedes Gens analysierten. Außerdem bestimmten sie, welche Proteine in welchen Mengen in den Tumorzellen gebildet wurden (Proteom-Analyse).

Die so gewonnenen Daten werteten sie mithilfe von KI-Modellen aus, um Muster in den Daten zu erkennen. Prof. Florian Büttner vom Fachbereich Medizin und vom Institut für Informatik, dessen Team die Machine-Learning-Modelle entwickelt hatte, erklärt: „Unser Modell zeigt, wie interpretierbares maschinelles Lernen Zusammenhänge über die einzelnen molekularen Ebenen

hinweg aufdecken kann: Es ist uns gelungen, Mutations- und Proteinmuster mit Therapieerfolgen zu korrelieren.“ Dadurch konnten das Forschungsteam die Patient*innen in Gruppen zusammenfassen, die zum einen die Biologie der Erkrankung beschreiben und zum anderen Hinweise auf potenzielle Therapiemöglichkeiten geben. Ihre Ergebnisse überprüften sie mit hochauflösenden Tumor-Einzelzellanalysen.

Merkmale für Hochrisiko-Patient*innen

Dr. Julius Enssle, Physician Scientist an der Universitätsmedizin Frankfurt, aktuell an den National Institutes of Health in den USA tätig, gemeinsam mit dem Biochemiker Dr. Björn Häupl und dem Informatiker Arber Qoku einer der drei Erstautoren der Studie, erläutert: „Wir können die biologischen Merkmale der DLBCL-Tumoren, die die klinische Prognose der Patient*innen bestimmen und unabhängig von den bisher etablierten Risikofaktoren sind, nun deutlich besser verstehen. Denn unterschiedliche Mutationen in Genen können nach unseren Daten beim DLBCL zu ähnlichen Eigenschaften der Tumorzellen führen, die wir nun besser verstehen. Besonders wichtig ist dies für die Hochrisiko-Patient*innen.“ Bei den Tumoren dieser Gruppe – in der Studie PG4 (Proteogenotyp 4) genannt – stünde das Gen MYC im Zentrum, das das Wachstum und die Teilung von Tumorzellen antreibt. Zudem seien, so Enssle, in der Mikroumgebung dieser Tumoren kaum Immunzellen zu finden: „Die Tumoren der Hochrisiko-Patient*innen sind immunologisch ‚kalt‘ – insbesondere ist die Funktion der zytotoxischen T-Zellen unterdrückt, die normalerweise Tumorzellen erkennen und abtöten können.“

Auf der Basis dieser Entdeckungen gelang es dem Forschungsteam die molekularen Programme, an denen MYC beteiligt ist, in kultivierten PG4-Lymphomzellen pharmakologisch zu hemmen und so die Lymphomzellen gezielt zu eliminieren. Enssle: „Damit haben wir Ansatzpunkte gefunden, wie sich zielgerichtete Diagnostika und Therapien entwickeln lassen.“ Prof. Thomas Oellerich, Direktor der Medizinischen Klinik 2 der Universitätsmedizin Frankfurt, der die Studie leitete, ist überzeugt: „Auch wenn der Weg noch lang ist: Wir sind einen wichtigen Schritt in Richtung personalisierter Medizin beim aggressiven Lymphom gegangen. Denn langfristig können unsere Ergebnisse dazu beitragen, Hochrisiko-Patient*innen früher zu erkennen und ihre Behandlung gezielter auf die zugrunde liegende Tumorbiologie abzustimmen.“

Originalpublikation:

Julius C. Enssle, Björn Häupl, Arber Qoku, Boya Wang, George W. Wright, Sharon Barrans, Yulai Zhou, Matthew A. Care, Cathy Burton, Caitlin Gribbin, Jennifer Ziello, Jason Weirather, Yibo Dai, Atish Kizhakeyil, Xubin Li, James D. Phelan, Smriti Kanangat, Stephan Eckert, Sebastian Scheich, Sebastian Wolf, Da Wei Huang, Josefine Jakob, Sebastian P. Perner, Andrea Di Fonzo, Martine Pape, Marion Bodach, Dominique Jahn, Uwe Plessmann, Annette M. Staiger, German Ott, Philipp Berning, Georg Lenz, Daniel J. Hodson, Bernhard Kuster, Roland Schmitz, Henning Urlaub, Michael R. Green, Ari M. Melnick, Reuben Tooze, Coraline Mlynarczyk, Giorgio Inghirami, Florian Buettner, Louis M. Staudt, Thomas Oellerich. Pathogenesis of diffuse large B cell lymphoma proteogenotypes. Cancer Cell (2026) <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2026.05.008>