

Die Optimierung der CAR-T-Zelltherapie

Bereits 2024 zeigte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Sebastian Kobold am LMU Klinikum, dass der Stoff Prostaglandin E₂ in der Umgebung eines Tumors die Killerzellen (sog. T-Zellen) des Immunsystems blockieren kann, so dass sie die Krebszellen nicht angreifen. Das ist einer der Gründe, warum therapeutische CAR-T-Zellen bislang bei sogenannten soliden Tumoren wie etwa Darm- oder Brustkrebs nicht erfolgreich sind. Nun hat Kobolds Team der Immunopharmakologie am Institut für Klinische Pharmakologie die Erkenntnis praktisch genutzt. Die Forschungsprojekte erfolgten in enger Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Dr. Jan Böttcher an der Universität Tübingen. Die Forschenden haben die CAR-T-Zellen so verändert, dass das Prostaglandin E₂ nicht mehr an ihnen andocken kann. So können die CAR-T-Zellen auch feste Krebsherde zerstören. Die neue Studie wurde jetzt im Fachjournal „Nature Biomedical Engineering“ veröffentlicht.

Das Immunsystem eines Krebspatienten „scharf“ auf die Tumorzellen im Körper zu stellen und die lebensgefährliche Erkrankung zu bekämpfen – das funktioniert mit CAR-T-Zellen bei Patienten mit bestimmten Leukämien (Blutkrebs) und Lymphomen (Lymphdrüsenkrebs) in vielen Fällen sehr gut. Das heißt: Der Krebs verschwindet oder entwickelt sich zumindest nicht so weiter, dass die Patientinnen sterben.

CAR-T steht für „chimärer Antigenrezeptor in T-Zellen“. T-Zellen sind Zellen des Immunsystems. Ihren „normalen“ Angriffsversuchen entziehen sich die Krebszellen durch diverse molekulare Tricks. So erkennen die Immunzellen ihre Gegner, die Krebszellen, gar nicht mehr. Im Zuge der Therapie werden den Patienten nun T-Zellen entnommen, die gentechnisch so bearbeitet werden, dass sie ein bestimmtes Eiweiß (CD19) auf ihrer Oberfläche produzieren. Wenn die CAR-T-Zellen in den Körper der Patientinnen gegeben werden, sorgt CD19 dafür, dass die CAR-T-Zellen die Krebszellen erkennen und zielgenau daran binden. Die Krebszellen sterben daraufhin ab.

Sogenannte solide Tumoren wie Darm-, Brust-, Prostata- oder Lungenkrebs haben allerdings Mechanismen entwickelt, mit denen sie die CAR-T-Zellen unwirksam machen. „Wir verstehen aber die dahinterstehenden molekularen Mechanismen immer besser“, sagt Prof. Dr. Sebastian Kobold, Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie. Sein Team hat zum Beispiel nachgewiesen, dass Prostaglandin E₂ (PGE₂) in der Mikroumgebung die Funktion von T-Zellen unterdrückt, indem es an spezielle Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zellen bindet.

Jetzt haben die Münchner Forschenden und ihre Kollegen therapeutische CAR-T-Zellen gentechnisch bearbeitet. Die `CARs` sind daraufhin nicht mehr in der Lage, diese speziellen Rezeptoren herzustellen. Folge: PGE₂ kann nicht mehr an die CAR-T-Zellen binden und seine immununterdrückende Wirkung entfalten. Das zeigte sich daran, dass die CAR-T-Zellen in Mäusen mit Brust- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs die Tumoren in Schach hielten. Und auch in Tumorproben aus Patienten mit Bauchspeicheldrüsen- und Darmkrebs sowie neuroendokrinen Tumoren erwiesen sich diese CAR-T-Zellen als höchst effektiv.

„Unser neuer Ansatz soll bald auch in klinischen Studien getestet werden“, sagt Dr. Janina Dörr, Erstautorin der Studie und Forscherin in der Arbeitsgruppe Immunopharmakologie am Institut für Klinische Pharmakologie. Aber zunächst nicht mit Patientinnen mit soliden Tumoren, sondern mit Lymphom-Betroffenen. Auch hier profitieren bislang ja nur knapp die Hälfte der Behandelten von

der CAR-T-Therapie. „Es ist nach unseren Erkenntnissen gut möglich, dass die Therapie mit ausgeschaltetem PGE₂ deutlich erfolgreicher ist“, erklärt Kobold. Sollte das der Fall sein, könnte bei entsprechender Finanzierung eine Studie mit Patienten mit soliden Tumoren folgen.

Publikation

Ablation of prostaglandin E₂ signalling through dual receptor knockout in CAR T cells enhances therapeutic efficacy in solid tumours. Dörr, J., Gregor, L., Lacher, S.B. et al.

Nature Biomedical Engineering (2026)

DOI: [10.1038/s41551-025-01610-6](https://doi.org/10.1038/s41551-025-01610-6)