

Etabliertes Krebsmedikament reaktiviert Immuntherapie

Multiples Myelom: Forschende entdecken und beeinflussen Protein-Mechanismus

Beim Multiplen Myelom können genetisch veränderte Immunzellen schwer Erkrankten wertvolle Lebenszeit schenken. Allerdings verlieren diese Therapien mit der Zeit ihre Wirkung: Moleküle, anhand derer die Immunzellen den Krebs erkennen, verschwinden gewissermaßen. Forschende der Technischen Universität München (TUM) haben einen der molekularen Mechanismen dahinter entdeckt. In einer ersten Studie konnten sie ihn durch ein Krebsmedikament blockieren.

CAR-T-Zell-Therapien gewinnen in der Krebsmedizin zunehmend an Bedeutung. Dabei werden körpereigene T-Zellen im Labor mit einem künstlichen Rezeptor versehen, der bestimmte Moleküle auf den Krebszellen „erkennt“. Im Idealfall vermehren sich die modifizierten Immunzellen und zerstören die Krebszellen. Im Fall des Multiplen Myeloms heißt das Zielmolekül BCMA, kurz für „B Cell Maturation Antigen“.

„BCMA eignet sich gut als Target, weil es sehr spezifisch für die erkrankten Plasmazellen ist“, erläutert [Prof. Florian Bassermann](#), Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III am TUM Klinikum. „Bei einer Krebs-Immuntherapie kommt es aber im Körper zu einer Evolution im Schnelldurchlauf.“ Die manipulierten T-Zellen sorgen für eine natürliche Auslese, es vermehren sich vor allem die Krebszellen, die kein oder nur noch wenig BCMA auf der Oberfläche tragen. Die Therapie wird dadurch irgendwann wirkungslos. CAR-T-Zell-Therapien werden bislang beim Multiplen Myelom nur eingesetzt, wenn ein vorausgehender Therapieansatz erfolglos war. Sie können das Leben verlängern – im besten Fall um Jahre – den Krebs aber bisher nicht dauerhaft beseitigen.

Neuer Mechanismus entdeckt

„Bislang wusste man nicht, durch welchen Mechanismus das BCMA auf der Membran mancher Plasmazellen verschwindet“, sagt Dr. Leonie Rieger, Erstautorin der Studie. „Wir konnten zeigen, dass das Ubiquitin-Proteasom-System verantwortlich ist. Der von uns entdeckte Mechanismus kann BCMA überraschend schnell abbauen.“

Das Ubiquitin-Proteasom-System ist ein komplexes Zusammenspiel von Molekülen in der Zelle, das regelt, welche Proteine abgebaut und welche stabilisiert werden. Nach bisherigem Kenntnisstand war es aber auf das Innere der Zelle beschränkt. Die aktuelle Studie zeigt erstmals, dass auch Moleküle auf der Zelloberfläche davon beeinflusst werden.

Proteasom-Hemmer stoppt Abbau von BCMA

Das Ubiquitin-Proteasom-System ist bereits ein etabliertes Ziel in der Krebsmedizin. Für die Behandlung des Multiplen Myeloms ist beispielsweise Carfilzomib zugelassen. Dieser Proteasom-Hemmer sorgt dafür, dass bestimmte Proteine in den erkrankten Plasmazellen nicht mehr abgebaut werden. Diese sterben daraufhin oft ab.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten durch Labor- und Tierversuche zeigen, dass Carfilzomib darüber hinaus auch den Abbau von BCMA stoppen kann.

Patientinnen und Patienten sprachen auf Therapie an

In einem nächsten Schritt prüfte das Team den Ansatz in einer Gruppe von zehn Patientinnen und Patienten. Diese waren wegen Multiplen Myeloms mit einer BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie behandelt worden, die Therapie schlug aber nicht mehr an. Infolge der In-label-Behandlung mit Carfilzomib trugen die Krebszellen bei allen Teilnehmenden wieder BCMA auf ihrer Oberfläche. Die sechs Erkrankten, die noch ausreichend CAR-T-Zellen im Körper hatten, sprachen danach wieder auf die Therapie an.

„Für viele Betroffene, bei denen die CAR-T-Zelltherapie bereits ausgeschöpft ist, könnte das ein neuer Hoffnungsschimmer sein. Allerdings lässt sich anhand der sehr kleinen Zahl von Teilnehmenden in unserer Studie noch nicht klar sagen, welche Betroffenen von der Behandlung mit Carfilzomib am meisten profitieren“, sagt PD Dr. Judith S. Hecker, Leiterin des Bereichs Zelluläre Immuntherapie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III. „Wir wollen jetzt in größer angelegten Studien prüfen, ob sich unsere Ergebnisse bestätigen. Außerdem wollen wir herausfinden, ob es sinnvoll ist, das Medikament direkt zu Beginn der CAR-T-Zell-Therapie zu verabreichen“, ergänzt Florian Bassermann. Das Team um Professor Bassermann vermutet, dass neben BCMA weitere Oberflächenmoleküle durch den neu entdeckten Mechanismus abgebaut werden. Falls dies der Fall ist, ließen sich vermutlich auch andere Immuntherapien deutlich verbessern.

Publikationen

Rieger, L. *et al.* [Boosting CAR T-cell efficacy by blocking proteasomal degradation of membrane antigens](#). *Blood* 147, 534-546 (2026). *Blood* 147, 534-546 (2026).

Weitere Informationen und Links<

- Prof. Florian Bassermann ist Direktor der [Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Hämatologie und Onkologie](#) am TUM Klinikum und Mitglied der TUM School of Medicine and Health.
- Er leitet zudem eine Arbeitsgruppe am [TranslaTUM, dem Zentralinstitut für Translationale Krebsforschung](#) der TUM. Am TranslaTUM forschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Medizin, Ingenieur- und Naturwissenschaften gemeinsam zu Krebserkrankungen. Erklärtes Ziel ist dabei, Erkenntnisse der Grundlagenforschung in die praktische Anwendung zu bringen, also den Prozess der „Translation“ schnell und effektiv zu gestalten.
- Seit 2024 leitet Prof. Bassermann den transregionalen Sonderforschungsbereich [UbiQancer \(TRR 387\)](#). Dieser beschäftigt sich mit der Frage, wie das Ubiquitin-System für Krebstherapien genutzt werden kann.