

Forschende entwickeln nebenwirkungsarmen therapeutischen Ansatz gegen aggressive Blutkrebs-Form

Forschende um Prof. Dr. Salih vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung am DKFZ-Partnerstandort Tübingen haben mit Förderung der Wilhelm Sander-Stiftung in Höhe von 528.000 € über 6 Jahre ein innovatives Immunzytokin (therapeutischer Antikörper mit einem daran gekoppelten Zytokin) entwickelt. Das „modifizierte Immunzytokin“ (MIC-Molekül) aktiviert gezielt Immunzellen gegen Leukämiezellen und kann die schwerwiegenden Nebenwirkungen vermeiden, die bisher verfügbare Immunzytokine auslösen. In Labor- und Tiermodellen zeigten die MIC - Moleküle eine starke und vor allem gezielte Immunaktivierung gegen die Leukämie - ein vielversprechender Schritt in Richtung klinische Anwendung.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine der aggressivsten Formen von Blutkrebs. Die Erkrankung führt zu einem unkontrollierten Wachstum unreifer Blutzellen im Knochenmark, verdrängt die gesunde Blutbildung und hat eine schlechte Prognose: Weniger als die Hälfte der erwachsenen Patientinnen und Patienten überlebt länger als fünf Jahre. Neue Immuntherapien sollen das körpereigene Abwehrsystem gezielt gegen Krebszellen mobilisieren.

Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Helmut Salih, Ärztlicher Direktor der Klinischen Kooperationseinheit Translationale Immunologie am Universitätsklinikum Tübingen, hat ein bahnbrechendes Molekül entwickelt: ein neuartiges Immunzytokin. Dabei handelt es sich um ein gentechnisch erzeugtes Eiweißmolekül, das einen Antikörper und einen Immunbotenstoff (Zytokin) vereint. Das Besondere: Das Team hat das potente Zytokin Interleukin-15 (IL-15) so modifiziert, dass es inaktiv bleibt, solange der Antikörperteil nicht an eine Leukämiezelle gebunden ist. Erst wenn der Antikörperteil des Moleküls eine Krebszelle erkennt, wird das IL-15 aktiv und stimuliert das Immunsystem - ein völlig neuer therapeutischer Ansatz.

Klassische Immunzytokine und IL-15-Therapien scheitern an einem fundamentalen Problem: Die durch diese ausgelöste Immunaktivierung ist unspezifisch, führt zu massiven Nebenwirkungen und macht therapeutisch wirksame Dosen damit unmöglich. Mit der „zielzellrestringierten Aktivierung“ steht nun ein eleganter Lösungsansatz zur Verfügung.

Überzeugende präklinische Ergebnisse

Die entwickelten MIC-Moleküle erzielten im Labor und in Tiermodellen außerordentliche Ergebnisse:

- deutlich gesteigerte Aktivierung von Immunzellen im Vergleich zu konventionellen Antikörpern.
- drastisch reduzierte unerwünschte Immunaktivierung.
- verlängertes Überleben ohne Anzeichen von Toxizität.

„Unser Ziel war es, die potente immunstimulierende Wirkung von IL-15 erstmals effektiv für die Krebstherapie nutzbar zu machen - ohne die bisherigen Nebenwirkungen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das gelingen kann“, erklärt Prof. Dr. Helmut Salih, dessen Forschungsgruppe im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) am DKFZ-Partnerstandort Tübingen angesiedelt ist. „Das motiviert uns, diesen Ansatz weiter in Richtung klinischer

Anwendung zu entwickeln.“

Breites Anwendungspotenzial

Die erarbeiteten Ergebnisse eröffnen nicht nur neue Möglichkeiten für die Behandlung der AML, sondern auch für andere Krebsarten. Das Projekt baut auf früheren Arbeiten der Tübinger Forschenden auf. Diese haben bereits Fc-optimierte Antikörper mit verbesserter Immunaktivierung entwickelt und klinisch getestet. Die Verbindung mit der IL-15-Signalgebung schafft nun eine Plattform für eine noch wirksamere, kontrollierte und präzise Immuntherapie.

Nächste Schritte

Mit der erfolgreichen präklinischen Validierung von MIC12 wurde ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zur klinischen Anwendung erreicht. Die Ergebnisse bilden eine solide Grundlage für klinische Studien zur Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten. Das von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderte Projekt leistet somit einen bedeutenden Beitrag zur Entwicklung innovativer, gezielter und nebenwirkungs-ärmer Immuntherapien gegen Blutkrebs.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Forschung. Wissen. Zukunft.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt rund 528.000 Euro über 6 Jahre unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 350 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Universitätsklinikum Tübingen

Das 1805 gegründete Tübinger Universitätsklinikum zählt zu den führenden Zentren der deutschen Hochschulmedizin. Als eines der 37 Universitätsklinika in Deutschland trägt es zum erfolgreichen Verbund von Hochleistungsmedizin, Forschung und Lehre bei.

Weit über 400.000 stationäre und ambulante Patientinnen und Patienten aus aller Welt profitieren jährlich von dieser Verbindung aus Wissenschaft und Praxis. Die Kliniken, Institute und Zentren vereinen alle Fachleute unter einem Dach. Die Spezialistinnen und Spezialisten arbeiten fachübergreifend zusammen und bieten jedem Patienten und jeder Patientin die optimale Behandlung, ausgerichtet an den neuesten Forschungsergebnissen. Am Universitätsklinikum Tübingen forschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für bessere Diagnosen, Therapien und Heilungschancen. Viele neue Behandlungsmethoden werden hier klinisch erprobt und angewandt. Neurowissenschaften, Onkologie und Immunologie, Infektionsforschung, Diabetes und Vaskuläre Medizin sind Forschungsschwerpunkte in Tübingen. Das Universitätsklinikum ist in fünf der acht von der Bundesregierung initiierten Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung verlässlicher Partner.

www.medizin.uni-tuebingen.de

Originalpublikation:

1. Zekri et al., Science Translational Medicine 2024. DOI:10.1126/scitranslmed.adh1988
2. Klimovich et al., Frontiers in Immunology 2025.
DOI: 10.3389/fimmu.2025.1561823