

Immuntherapie für Leukämie sicherer und wirksamer machen

Freiburger Forscher*innen haben einen Weg gefunden, wie die Wirkung der zellbasierten CAR-T-Zell-Therapie bei einer Leukämie verstärkt und die Nebenwirkungen reduziert werden könnte / Veröffentlichung in *Nature Cancer*

Körpereigene Immunzellen im Labor gegen den Krebs aktivieren: Das ist das Prinzip der sogenannten CAR-T-Zelltherapie, die bei bestimmten Krebsformen, wie der Akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sehr erfolgreich eingesetzt wird. Allerdings tritt teilweise der Krebs wieder auf und einige Patient*innen haben neurologische Beschwerden. Wissenschaftler*innen der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg haben nun im Tiermodell und anhand von Patient*innenproben mit der Hemmung des Signalmoleküls TAK1 einen Weg gefunden, um die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie zu erhöhen und gleichzeitig die Entzündungsreaktionen im Gehirn zu reduzieren. Die Studie erschien am 13. Mai 2024 im Online-Fachmagazin *Nature Cancer*. Weitere Studien müssen nun klären, ob der Ansatz auch im Menschen sicher und wirksam ist.

„Der von uns entwickelte Behandlungsansatz könnte ein wichtiger Schritt sein, damit wir wesentlich mehr Krebspatient*innen mit CAR-T-Zelltherapien helfen können“, sagt Prof. Dr. **Robert Zeiser**, Leiter der Abteilung für Tumorummunologie und Immunregulation in der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Freiburg.

Nebenwirkungen auf Molekülebene aufgeklärt

Zeiser konnte gemeinsam mit Prof. Dr. **Marco Prinz**, Ärztlicher Direktor des Instituts für Neuropathologie am Universitätsklinikum Freiburg, den Zelltyp und den konkreten Signalweg identifizieren, der für die überschießende Immunreaktion nach CAR-T-Zelltherapie bei ALL verantwortlich ist. Die Forschungsteams um Zeiser und Prinz zeigten, dass das Signalmolekül TAK1 an der Aktivierung von Immunzellen im Gehirn, sogenannten Mikroglia, im Rahmen der Entzündungsreaktion nach CAR-T-Zell-Therapie beteiligt ist.

Neuer Behandlungsansatz entwickelt

Durch Hemmung von TAK1 konnten die Freiburger Forscher*innen beide unerwünschten Effekte, das Wachstum und die Entzündungsreaktionen am Gehirn, stoppen. „Im nächsten Schritt wollen wir die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Ansatzes bei Patient*innen überprüfen“, so Zeiser.

Die Aktivierung von Mikroglia bei Entzündungen wird im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB/TRR 156 „NeuroMAC“ (Sprecher: Prinz) untersucht. Die Kombination von Immuntherapie mit dem Hemmen von krebsfördernden Signalen ist ein Konzept das im Rahmen des SFB1479 „OncoEscape“ (Sprecher: Zeiser) untersucht wird. Zeiser und Prinz erforschen die Grundlagen der Signalweiterleitung außerdem im Rahmen des Exzellenzclusters Centre for Integrative Biological Signalling Studies (CIBSS) der Universität Freiburg.

Original-Titel der Studie: Targeting TGF- β -activated kinase-1 activation in microglia reduces CAR T immune effector cell-associated neurotoxicity-syndrome

DOI: 10.1038/s43018-024-00764-7

Link zur Studie: <https://www.nature.com/articles/s43018-024-00764-7>