

## Immuntherapie gegen resistenten Blutkrebs wirkt wieder

**Weisen Krebszellen einer aggressiven Blutkrebsart eine bestimmte Mutation auf, wirken neuartige Immuntherapien wie die CAR T-Zell-Therapie nicht mehr, haben Forschende der Universität Zürich und des Universitätsspitals Zürich herausgefunden. Sie zeigen zudem, weshalb die Krebszellen resistent sind und was die Behandlung wieder wirksam macht: eine Begleittherapie oder gentechnisch verbesserte CAR T-Zellen.**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs. Sie wird durch Mutationen in einer Vielzahl von Genen verursacht, die im Laufe des Lebens erworben werden. Eines dieser Gene – das Tumorsuppressor-Gen TP53 – spielt dabei eine besondere Rolle. Normalerweise hilft TP53, die Entstehung von Tumorerkrankungen zu verhindern. Ist dieses Gen mutiert, haben Leukämien eine ausserordentlich schlechte Prognose, da sie gegen herkömmliche Chemotherapeutika resistent sind. Deshalb wird intensiv nach neuartigen Therapieansätzen geforscht, etwa sogenannten CAR T-Zellen (chimäre Antigen-Rezeptor T-Zellen), die bereits bei anderen Krebserkrankungen des Blutsystems erfolgreich eingesetzt werden.

### **Mutation in Blutkrebszellen schwächt Abwehrzellen der Immuntherapie**

Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung der Professoren Markus Manz und Steffen Böttcher von der Universität Zürich (UZH) und der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie des Universitätsspitals Zürich (USZ) zeigt nun, dass TP53-mutierte AML-Zellen auch gegenüber einer neuartigen Immuntherapie – der CAR-T-Zell-Therapie – deutlich resistenter sind als AML-Zellen mit nicht mutiertem TP53-Gen. «Die Ursache für die schlechtere Wirkung der CAR T-Zellen mit mutiertem TP53 liegt darin, dass sich diese Abwehrzellen schneller erschöpfen und deshalb weniger aktiv gegen die Krebszellen vorgehen», sagt der Leitende Arzt Steffen Böttcher.

Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden dem Patienten bestimmte Immunzellen – die T-Zellen – aus dem Blut entnommen. Im Labor werden die Abwehrzellen gentechnisch so verändert, dass sie auf Ihrer Oberfläche zahlreiche neue Kontaktstellen bilden. Diese Rezeptoren erkennen passgenau bestimmte Oberflächenstrukturen auf den Tumorzellen, woraufhin die CAR T-Zellen die Krebszellen erkennen und gezielt zerstören. Aktuell werden verschiedene CAR T-Zell-Produkte gegen die AML in frühen klinischen Studien getestet.

### **Begleittherapien oder weiterentwickelte CAR T-Zellen wirken gegen resistente Krebszellen**

In ihrer Studie haben die Forschenden nicht nur den Mechanismus aufgeklärt, weshalb mutierte AML-Zellen gegen eine Immuntherapie mit CAR T-Zellen resistent sind. Sie haben auch entschlüsselt, wie sie die Ausdauer der CAR T-Zellen verstärken und eine Schwachstelle der AML-Zellen mit mutiertem TP53-Gen therapeutisch nutzbar machen können. Durch zusätzliche pharmakologische Begleittherapien oder eine weitere gentechnische Verbesserung der CAR-T-Zellen konnten sie die Wirksamkeit der CAR T-Zellen gegen TP53-mutierte AML-Zellen drastisch erhöhen. So sehr, dass kein therapeutischer Unterschied mehr im Vergleich zu nicht mutierten AML-Zellen bestand.

«Diese «Proof-of-Principle»-Studie zeigt, dass begleitende pharmakologische Therapien sowie gentechnisch weiterentwickelte CAR T-Zellen vielversprechende Strategien sind, um wirksamere

und besser verträgliche Immuntherapien für Patienten mit TP53-mutierter AML zu entwickeln», sagt Klinikleiter Markus Manz.

**Literatur:**

Jan Mueller, Roman R Schimmer, et al. Targeting the mevalonate or Wnt pathways to overcome CAR T-cell resistance in TP53-mutant AML cells. EMBO Molecular Medicine. 14 March 2024.

DOI: [10.1038/s44321-024-00024-2](https://doi.org/10.1038/s44321-024-00024-2)