

Immunzellen bei Knochenmarkkrebs: bedingt abwehrbereit

Ein Team unter der Leitung von Forschenden aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Stammzellinstitut HI-STEM* sowie der Medizinischen Klinik V des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) hat beim Multiplem Myelom und bei akuter myeloischer Leukämie die T-Zellen im Knochenmark charakterisiert: Eine definierte Gruppe tumorreaktiver T-Zellen kann Krebszellen erkennen und grundsätzlich bekämpfen, ist aber häufig nicht ausreichend aktiviert. Trotzdem hat die Anzahl dieser Zellen Einfluss auf die Prognose. Eine spezielle Gensignatur weist die tumorreaktiven T-Zellen aus und könnte den Erfolg von Immuntherapien vorhersagen.

T-Zellen spielen eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle von Krebserkrankungen. Während T-Zell-Antworten auf solide Tumoren vergleichsweise gut untersucht sind, fehlten entsprechende Informationen für Krebserkrankungen des Knochenmarks bislang weitgehend.

Mit einer umfassenden kombinierten molekularen und funktionellen Analyse der Immunzellen im Knochenmark von 21 Patientinnen und Patienten wollten die Heidelberger Forschenden diese Wissenslücken schließen. Dabei konzentrierten sie sich auf das von Plasmazellen ausgehende Multiple Myelom sowie auf die akute myeloische Leukämie, kurz AML – die beiden häufigsten im Knochenmark entstehenden Krebsarten.

Bei der Untersuchung kristallisierte sich heraus, dass sich die tumorreaktiven T-Zellen im Knochenmark deutlich von den häufig stark „erschöpften“ T-Zellen aus soliden Tumoren unterscheiden.

T-Zellen im Knochenmark: abwehrbereit, aber nicht aktiviert

Die T-Zellen im Knochenmark trugen wichtige Merkmale schlagkräftiger Abwehrzellen und waren grundsätzlich in der Lage, auf Tumorzellen zu reagieren. Doch schienen sie im Körper nicht dauerhaft an einer wirksamen Tumorbekämpfung beteiligt zu sein, sondern verharrten in einer Art „bedingter Einsatzbereitschaft“: Sie besitzen das notwendige biologische Rüstzeug, werden im Knochenmark aber offenbar nicht ausreichend oder nicht dauerhaft aktiviert.

Das könnte erklären, warum bestimmte Immuntherapien bei Blut- und Knochenmarkkrebs unterschiedlich gut wirken. Studienleiter Mirco Julian Friedrich (DKFZ, HI-STEM und UKHD) kommentiert: „Das Gute daran: Mit Therapien wie z.B. bispezifischen Antikörpern lassen sich diese „bedingt abwehrbereiten“ T-Zellen gegen die Krebszellen aktivieren, was auf natürlichem Weg nicht ausreichend gelingt.“

Gen-Signatur als Ausweis tumorreaktiver T-Zellen

Basierend auf der Aktivität von 15 Genen identifizierten die Forschenden eine spezifische „Signatur“, mit deren Hilfe sich tumorreaktive T-Zellen von anderen Immunzellen unterscheiden lassen. In einer unabhängigen Patientengruppe erreichte das Verfahren eine hohe Vorhersagegenauigkeit.

Obwohl sie nur „bedingt abwehrbereit“ sind, beeinflussen die tumorreaktiven T-Zellen die Prognose:

Beim Multiplen Myelom waren sie bereits vor Behandlungsbeginn häufiger bei denjenigen Patienten vorhanden, deren Erkrankung später besser auf eine Therapie ansprach. Unter der Behandlung mit dem bispezifischen Antikörper, der T-Zellen direkt in Kontakt mit ihren Zielzellen bringt, vermehrten sich vor allem die als tumorreaktiv eingestuften T-Zell-Klone. Eine höhere Ausgangsmenge dieser Zellen war mit einem günstigeren klinischen Verlauf verbunden.

Auch bei AML zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl tumorreaktiver T-Zellen und dem Erfolg immunologischer Behandlungen. Für eine herkömmliche Chemotherapie sagte die Signatur den Behandlungserfolg dagegen nicht voraus. Das spricht dafür, dass sie tatsächlich die Aktivität der Immunabwehr und nicht lediglich den allgemeinen Krankheitsverlauf abbildet.

Neue Zielstrukturen für Immuntherapien

Das Team untersuchte weiterhin, welche Ziel-Antigene der Krebszellen die T-Zellen erkennen. Unter den untersuchten mehr als 17.000 unterschiedlichen Proteinfragmenten auf den Tumorzellen fanden sich einige gleich bei mehreren Patienten und sogar bei beiden untersuchten Erkrankungen. Solche gemeinsamen Tumormerkmale könnten künftig als Ansatzpunkte für breiter einsetzbare Immuntherapien dienen.

„Die Ergebnisse liefern uns zunächst wichtige Anstöße für die weitere Forschung“, erklärt Niklas Kehl, Erstautor der Arbeit. Langfristig könnten die Erkenntnisse dazu beitragen, Patientinnen und Patienten, die von Immuntherapien profitieren können, vorab zu identifizieren sowie neue Therapien für Krebserkrankungen des Knochenmarks zu entwickeln.

Doch Studienleiter Friedrich schränkt ein: „Die Signatur ist noch kein routinemäßig einsetzbarer klinischer Test und muss in größeren, prospektiven Studien bestätigt werden.“ Zudem beruhen wesentliche funktionelle Untersuchungen auf Experimenten außerhalb des Körpers. Die Studie konnte zwar zeigen, dass die tumorreaktiven T-Zellen Krebszellen erkennen und dadurch aktiviert werden können. Ein direkter Nachweis, dass sie die Tumorzellen auch zuverlässig abtöten, steht jedoch noch aus.

An der Arbeit waren sieben Arbeitsgruppen aus dem DKFZ beteiligt, die ihre Expertise von der Stammzell- und Myelomforschung über die Einzelzell- und Genomanalyse bis hin zur T-Zell-Immunologie zusammenführten. „Eine Studie dieser Breite – von der Einzelzellanalyse der Knochenmarkproben über die Identifizierung der erkannten Tumorantigene bis zur funktionellen Untersuchung der T-Zellen – lässt sich nur gemeinsam stemmen. Dass mehrere Arbeitsgruppen im DKFZ ihre Methoden, ihre Daten und ihre Erfahrung zusammengebracht haben, war die Voraussetzung für dieses Ergebnis“, betont Friedrich.

Kehl et al.: Latent effector T cells mediate immunotherapy responses in the bone marrow microenvironment. Cancer Cell (2026),
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2026.07.011>

*Das Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und experimentelle Medizin (HI-STEM) gGmbH wurde 2008 als Public-Private-Partnership von DKFZ und Dietmar Hopp Stiftung gegründet.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Beim Krebsinformationsdienst (KID) des

DKFZ erhalten Betroffene, Interessierte und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Patientinnen und Patienten zu verbessern, betreibt das DKFZ gemeinsam mit exzellenten Universitätskliniken und Forschungseinrichtungen in ganz Deutschland Translationszentren:

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT, 6 Standorte)

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK, 8 Standorte)

Hopp-Kindertumorzentrum (KiTZ) Heidelberg

Helmholtz-Institut für translationale Onkologie (HI-TRON) Mainz – ein Helmholtz-Institut des DKFZ

DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim

Nationales Krebspräventionszentrum (gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe)

Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.