

Leukämie-Stammzellen lassen Therapien scheitern – Ergebnisse eröffnen neue Wege aus der Resistenzfalle

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Stammzell-Institut HI-STEM* haben einen zentralen Mechanismus entschlüsselt, der zum Therapieversagen bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) beiträgt. Sie zeigen, dass es nicht nur einen, sondern vier unterschiedliche Subtypen von Leukämie-Stammzellen gibt. Diese Vielfalt könnte erklären, warum eines der wichtigsten AML-Medikamente bei manchen Patientinnen und Patienten nicht ausreichend wirkt oder im Verlauf seine Wirksamkeit verliert – mit der Folge, dass die Leukämie zurückkehrt.

Die Entdeckung schafft eine wichtige Grundlage für präzisere und langfristig erfolgreichere Behandlungsstrategien, die Resistenzmechanismen gezielt überwinden könnten.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs, die vor allem ältere Menschen betrifft und trotz verbesserter Therapien oft eine schlechte Prognose hat. In den letzten Jahren hat das zielgerichtete Medikament Venetoclax die Behandlung deutlich verbessert. In Kombination mit anderen Wirkstoffen zeigt Venetoclax bei der AML oft gute Therapieerfolge und wird in Zukunft, zumindest zum Teil, die hochaggressive Chemotherapie ersetzen. Doch bei fast allen Patientinnen und Patienten kehrt die AML zurück – in der Regel, weil einzelne Krebsstammzellen resistent gegen den Wirkstoff werden.

Forschende um Andreas Trumpp, HI-STEM und DKFZ, konzentrierten sich in einer aktuellen Arbeit auf die Stammzellen der AML. Diese seltenen Zellen gelten als „Wurzel“ der Erkrankung: Sie können sich ohne Limit selbst erneuern und sind verantwortlich für Therapieresistenz und Rückfälle. Die Wissenschaftler untersuchten Proben von mehr als 150 AML-Patienten und zeigten, dass es nicht nur eine Art dieser Stammzellen gibt, sondern mindestens vier unterschiedliche Subtypen. Sie unterscheiden sich darin, welchem Entwicklungsstadium gesunder Blutzellen sie ähneln – und genau das bestimmt, wie sie auf Venetoclax-Therapien reagieren.

Stammzellen entziehen sich der Medikamentenwirkung

Venetoclax blockiert die Aktivität des Proteins BCL-2, das das Überleben von Leukämiezellen sichert. Die medikamentöse Blockade löst den programmierten Zelltod (Apoptose) der Blutkrebszellen aus. Ein zentrales Ergebnis: Die Wirksamkeit des Medikaments hängt stark davon ab, von welchen Überlebensmechanismen die Leukämienstammzellen abhängig sind. Während einige Stammzelltypen besonders auf das Zielprotein des Medikaments, den Apoptose-Inhibitor BCL-2, angewiesen sind, nutzen andere alternative Überlebensstrategien, um sich zu schützen. Besonders problematisch ist dabei die Fähigkeit der Krebszellen, ihren Zustand zu verändern. Unter dem Druck der Therapie können sie sich gewissermaßen „umprogrammieren“ und in einen resistenten Zustand wechseln.

Die Forschenden beobachteten, dass viele Leukämiezellen im Verlauf der Behandlung in einen Zelltyp übergehen, der weniger empfindlich gegenüber Venetoclax ist. Diese Zellen wechseln dann auf ein verwandtes Protein (BCL-xL), um das Überleben zu sichern, und entziehen sich so der Wirkung von Venetoclax.

Stammzell-Subtypen reagieren auf unterschiedliche Wirkstoffe

Die gute Nachricht: Die Arbeit zeigt auch konkrete Wege auf, wie die Venetoclax-Resistenz überwunden werden könnte, zum Beispiel durch Kombination von Venetoclax mit einem BCL-xL Inhibitor. Je nach Subtyp der leukämischen Stammzellen reagieren die Krebszellen auf unterschiedliche Wirkstoffe. So könnten bestimmte resistente Zelltypen gezielt mit Medikamenten behandelt werden, die genau ihren jeweiligen Überlebensmechanismus blockieren. An Mäusen, denen Leukämiezellen der jeweiligen Patienten transplantiert wurden, konnten die Forschenden zeigen, dass solche Kombinationstherapien deutlich wirksamer sind als bisherige Standardbehandlungen.

Biomarker definieren Stammzell-Subtypen

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der aktuellen Arbeit ist, dass sich die verschiedenen Zelltypen anhand bestimmter Biomarker identifizieren lassen. „Das bedeutet: Künftig könnte bereits bei der Diagnose bestimmt werden, welcher Patient von welcher Therapie am meisten profitiert. Die Behandlung würde damit individueller, zielgerichteter und potenziell erfolgreicher“, erläutert Alexander Waclawiczek, Erstautor der Arbeit.

„Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, die AML-Therapie in Zukunft stärker an den biologischen Eigenschaften der individuellen AML und insbesondere deren Leukämienstammzellen auszurichten, anstatt alle Patientinnen und Patienten nach ähnlichem Schema zu behandeln“, sagt Studienleiter Andreas Trumpp und ergänzt: „Die Erprobung dieser neuen Behandlungsstrategie in einer klinischen Studie mit AMP-Patienten wäre nun der nächste Schritt.“

*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.

Originalpublikation:

Alexander Waclawiczek*, Aino-Maija Leppä*, Simon Renders*, Ines Bergerweiss, Karolin Stumpf, Barbara Betz, Susanna Gabrowski, Frank Y. Huang, Maria-Eleni Lalioti, Bendix Hempel, Markus Sohn Heikki Kuusanmäki, Vera Thiel, Julia Marie Unglaub, Rabia Shahswar, Sarah Richter, Maike Janssen, Darja Karpova, Elisa Donato, Halvard Bonig, Christoph Röllig, Simon Raffel, Michael Heuser, Michael Hundemer, Mika Kontro, Ann-Kathrin Einfeld, Tim Sauer, Nina Cabezas-Wallscheid, Carsten Müller-Tidow and Andreas Trumpp: Leukemic stem cell subtypes determine venetoclax resistance and therapeutic vulnerabilities in AML (*gemeinsame Erstautoren)

CELL Stem Cell 2026, DOI: 10.1016/j.stem.2026.04.012

[https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(26\)00152-9](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(26)00152-9)