MedWiss.Online

# Wenn Helferzellen zu Krebsbekämpfern werden: Neue Erkenntnisse zur Immuntherapie bei Lymphdrüsenkrebs

**Forschende der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) haben untersucht, wie das Immunsystem eine seltene Form von Lymphdrüsenkrebs bekämpft. Dabei identifizierten sie bestimmte Abwehrzellen, die für die Wirksamkeit einer Immuntherapie entscheidend sind. Die Ergebnisse wurden im Fachjournal „Blood“ veröffentlicht.**

Immuntherapien haben die Behandlung vieler Krebserkrankungen grundlegend verändert. Bei T-Zell-Lymphomen, einer seltenen Form von Lymphdrüsenkrebs, stellt dieser Ansatz jedoch eine besondere Herausforderung dar. Wie kann das Immunsystem sicher und effektiv Krebszellen bekämpfen, die selbst aus Immunzellen entstanden sind? Dieser Frage ist ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Anna Lena Illert, Direktorin der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), nachgegangen. Die Forschenden untersuchten das sogenannte ALK-positive anaplastisch-großzellige Lymphom (ALK+ ALCL), eine Unterform des T-Zell-Lymphoms.

Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems, das ein lebenswichtiges Transportsystem im menschlichen Körper und ein zentraler Teil des menschlichen Immunsystems ist. Sie entstehen aus Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, und können neben den Lymphknoten auch die Milz, das Knochenmark und andere Organe betreffen. Das ALK-positive ALCL entwickelt sich aus T-Zellen, die normalerweise an der Immunabwehr beteiligt sind. Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) machen periphere T-Zell-Lymphome, zu denen das ALCL gehört, in Europa etwa zehn bis 15 Prozent aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome aus.

Im Mittelpunkt der Forschungsarbeit stand die Frage, welche Immunzellen für die Wirkung einer sogenannten Immuncheckpoint-Therapie verantwortlich sind und ob die Therapie damit erfolgreich sein kann. Immuncheckpoints sind Kontrollpunkte, die das Immunsystem nutzt, um Überreaktionen zu verhindern und gesunde Zellen zu schützen. Krebszellen können diese Kontrollpunkte manipulieren und ein „Stopp-Signal“ an die Immunzellen senden, damit sie nicht angegriffen werden. Immuncheckpoint-Therapien können diese Bremsmechanismen ausschalten, um das körpereigene Immunsystem wieder gegen die Krebszellen zu richten. In einem Tiermodell zeigte sich, dass insbesondere CD4-positive T-Zellen, die normalerweise als T-Helferzellen, die die Immunabwehr unterstützen, eine zentrale Rolle bei der Bekämpfung des Lymphoms spielen. CD4 ist ein Protein auf der Oberfläche von T-Helferzellen und kommt dort in besonders hoher Dichte vor. Anhand dieses Proteins können die T-Helferzellen von anderen Immunzellen im Labor unterschieden werden.

**Für den Therapieerfolg: Immunzellen müssen Brudermord begehen**

„Bei einem T-Zell-Lymphom entsteht eine immunologisch außergewöhnliche Situation: Gesunde T-Zellen müssen entartete bösartige T-Zellen erkennen und bekämpfen – sozusagen Brudermord begehen“, sagt Prof. Illert. „Unsere Ergebnisse zeigen, dass CD4-positive T-Zellen dabei nicht nur koordinierende Helferzellen sind. Sie können offenbar auch selbst Eigenschaften entwickeln, mit denen sie Krebszellen bekämpfen, und sind für die volle Wirksamkeit der Immuntherapie

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

entscheidend.“

Gemeinsame Erstautorinnen der Studie sind Dr. Teresa Poggio, ehemalige PhD-Studentin am Universitätsklinikum Freiburg, und Dr. Linda Gräßel, Funktionsoberärztin der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie der UMG. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Blood“ veröffentlicht und als Coverbeitrag besonders hervorgehoben.

**Originalpublikation:**

*Poggio T, Gräßel L, Andrieux G., Illert AL et al. CD4+ T cells orchestrate the immune response to ALK-positive T-cell lymphoma. Blood (2026). DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2026033240*

**Die Studie im Detail**

Immuncheckpoint-Therapien werden bereits bei verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzt, damit die ausgebremsten körpereigenen Abwehrzellen die Krebszellen wiederangreifen. Bei T-Zell-Lymphomen ist dieser Ansatz jedoch besonders komplex: Die Krebserkrankung entsteht ausgerechnet aus den Immunzellen, die normalerweise selbst an der Abwehr von Krebs beteiligt sind. In einem Tiermodell untersuchten die Forschenden, welche Abwehrzellen das Wachstum des Lymphoms kontrollieren und wie sie auf eine Immuncheckpoint-Therapie reagieren. Dabei zeigte sich, dass sowohl natürliche Killerzellen, die veränderte Körperzellen erkennen und zerstören können, als auch sogenannte CD4-positive T-Zellen an der Immunabwehr beteiligt sind.

Für die Behandlung blockierten die Forschenden gezielt das Eiweiß PD-L1, das Krebszellen nutzen können, um die Immunabwehr zu hemmen. Die Therapie führte in etwa 50 Prozent der Fälle zur vollständigen Rückbildung des Lymphoms und verlängerte im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe die Überlebenszeit. Entscheidend für die Wirkung waren auch hier die CD4-positiven T-Zellen: Wurden diese in den experimentellen Untersuchungen gezielt ausgeschaltet, blieb der Behandlungserfolg aus.**< Warum die Immuntherapie nicht immer wirkt**

Das Forschungsteam untersuchte außerdem, warum die Behandlung nicht immer zu einer vollständigen Rückbildung des Lymphoms führte. Dabei stellten sie fest, dass die CD4-positiven T-Zellen bei ausbleibendem Therapieerfolg Anzeichen einer sogenannten T-Zell-Erschöpfung zeigten. Dieser Zustand kann entstehen, wenn Immunzellen über längere Zeit durch eine Krebserkrankung aktiviert werden und dadurch zunehmend ihre Fähigkeit verlieren, wirksam gegen Tumorzellen vorzugehen. Zudem fanden die Forschenden Veränderungen in der Aktivität bestimmter Gene, die auf eine veränderte Funktion dieser Abwehrzellen hinweisen.

„Besonders überraschend war für uns, wie zentral die CD4-positiven T-Zellen für die erfolgreiche Immunantwort sind“, sagt Dr. Linda Gräßel, Erstautorin der Studie. „Unsere Ergebnisse zeigen zugleich, dass die funktionelle Erschöpfung dieser Zellen ein entscheidender Mechanismus sein könnte, durch den sich das Lymphom der Immuntherapie entzieht.“

rgänzend untersuchte das Forschungsteam Gewebeproben von Patient*innen mit ALK-positivem anaplastisch-großzelligem Lymphom. Auch in diesen Proben konnten die Wissenschaftler*innen unterschiedliche Immunzellen im unmittelbaren Umfeld der Krebszellen nachweisen, darunter CD4-positive T-Zellen und natürliche Killerzellen. Ob diese Zellen beim Menschen dieselbe Funktion wie im Tiermodell übernehmen und sich der immuntherapeutische Ansatz als wirksam und sicher erweist, muss in klinischen Studien untersucht werden. Auf Grundlage der Ergebnisse plant das Forschungsteam nun eine klinische Studie mit Patient*innen mit ALCL. Ziel ist es, die Erkenntnisse aus den Untersuchungen am Tiermodell auf ihre klinische Anwendbarkeit zu prüfen und Betroffenen perspektivisch den Zugang zu dieser Behandlung im Rahmen einer Studie zu ermöglichen.

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

„Gerade bei T-Zell-Lymphomen müssen wir sehr genau verstehen, welche Immunzellen eine wirksame Abwehr gegen den Tumor vermitteln“, sagt Prof. Illert. „Unsere Arbeit liefert eine wichtige Grundlage dafür, Immuncheckpoint-Therapien bei dieser Lymphomerkrankung künftig gezielter zu untersuchen und diejenigen Patient*innen zu identifizieren, die davon profitieren könnten.“

Die Forschungsarbeiten wurden unter anderem durch die Deutsche Krebshilfe im Rahmen der Mildred-Scheel-Professur von Prof. Illert sowie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Europäische Union gefördert. Eine Abbildung aus der Forschungsarbeit wurde für die Titelseite der entsprechenden Ausgabe der Fachzeitschrift „Blood“ ausgewählt.

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de