Die Masse macht's: Ein universelles Ziel für CAR-T-Zellen gegen Krebs

CAR-T-Zelltherapien haben sich bei der Behandlung mehrerer Blut- und Lymphdrüsenkrebserkrankungen als erfolgreich erwiesen. Bei anderen Tumoren ist ihr Einsatz jedoch deutlich schwieriger, unter anderem, weil geeignete Zielstrukturen fehlen. Ein Team unter der Leitung von Wissenschaftlern der Medizinischen Fakultät Heidelberg am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg in Kooperation mit Forschenden des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) hat nun einen außergewöhnlichen Ansatz entwickelt: Sie nehmen Proteine ins Visier, die zwar keine typischen Krebstreiber sind, aber in großen Mengen auf der Oberfläche von Krebszellen sitzen.

CAR-T-Zelltherapien haben die Behandlung mehrerer Blut- und Lymphdrüsenkrebserkrankungen grundlegend verändert. Bei soliden Tumoren wie Leber-, Brust- oder Lungenkrebs ist ihr Einsatz bislang jedoch deutlich schwieriger. Das liegt unter anderem daran, dass geeignete Zielstrukturen auf den Krebszellen fehlen. Krebsimmuntherapien richten sich in der Regel gegen Merkmale, die charakteristisch für einen Tumor sind und die teilweise sein Wachstum unmittelbar antreiben. Solche Mutationen sind jedoch nicht immer vorhanden oder können nicht therapeutisch genutzt werden.

Das Team um Darjus Tschaharganeh, Wissenschaftler am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg sowie an der Medizinischen Fakultät Heidelberg und ehemaliger Nachwuchsgruppenleiter am DKFZ, ging bei der Suche nach Zielstrukturen einen ungewöhnlichen Weg: Die Forschenden konzentrierten sich auf Gene, die in Tumorzellen zwar vervielfältigt sind, aber selbst keine typischen Krebstreiber sein müssen. Entscheidend war vielmehr, ob diese Gene für Proteine kodieren, die in großer Menge auf der Oberfläche der Krebszellen sitzen und damit für eine zelluläre Therapie gut erreichbar sind.

Bei der Analyse von Genomdaten verschiedener Krebsarten stieß das Team auf das Gen MPZL1. Es liegt auf einer Chromosomenregion, die bei verschiedenen soliden Tumoren oft vervielfältigt ist. Menschliche Tumorzellen tragen daher oft große Mengen des MPZL1-Proteins auf der Zelloberfläche, gesundes Gewebe dagegen deutlich weniger. Das fand das Team an 2.200 Tumorproben aus verschiedenen Krebsarten sowie an Proben gesunder Gewebe heraus.

MPZL1-spezifische CAR-T-Zellen attackieren Tumoren im Mausmodell

CAR-T-Zellen tragen einen gentechnisch konstruierten chimären T-Zellrezeptor, der wie ein Sensor die Zielmoleküle auf der Oberfläche der Krebszellen erfasst. Erkennt der Sensor sein Zielprotein – in diesem Fall MPZL1 –, wird die T-Zelle aktiviert und kann den Tumor attackieren.

Im Labor zerstörten die MPZL1-spezifischen CAR-T-Zellen Tumorzellen vieler verschiedener Krebsarten, die eine hohe Dichte an MPZL1-Proteinen auf ihrer Oberfläche aufwiesen. Das beobachteten die Forschenden unter anderem an Zellen von Leber-, Brust-, Lungen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs sowie bei Glioblastomen. Fehlte MPZL1 dagegen, blieb die Attacke auf den Krebs weitgehend aus.

Auch bei zwei verschiedenen krebstragenden Mausmodellen bildeten sich MPZL1-positive Tumoren nach einer einmaligen Gabe der CAR-T-Zellen stark zurück. Die MPZL1-spezifischen CAR-T-Zellen drangen in MPZL1-positive Tumorgewebe von Patientinnen und Patienten ein und zeigten dort typische Zeichen einer Immunaktivierung. In gesundem Gewebe waren sowohl das Eindringen der CAR-T-Zellen als auch die Freisetzung entsprechender Botenstoffe geringer.

Die Ergebnisse sind noch kein Nachweis dafür, dass die Therapie bei Krebspatientinnen und -patienten wirksam oder sicher ist. Insbesondere müssen mögliche Nebenwirkungen weiter untersucht werden. Da die CAR-T-Zellen menschliches MPZL1 erkennen, nicht aber die entsprechende Variante des Proteins bei Mäusen, konnten mögliche unerwünschte Wirkungen auf gesundes Gewebe in den Versuchen an Mäusen nur eingeschränkt geprüft werden.

Ein Konzept, das sich ausweiten lässt

„Wir demonstrieren hier erstmals ein innovatives Verfahren, um neue Zielstrukturen für Krebstherapien zu identifizieren",

kommentiert Darjus Tschaharganeh, einer der beiden Projektleiter. „Statt ausschließlich nach Genveränderungen zu suchen, die das Tumorwachstum antreiben, können auch andere Gene in vervielfältigten Chromosomenabschnitten interessant sein – vorausgesetzt, die von ihnen abgelesenen Proteine befinden sich bevorzugt auf der Oberfläche von Krebszellen."

Das Konzept könnte langfristig dazu beitragen, die Suche nach Zielstrukturen für Immuntherapien auf weitere solide Tumoren auszuweiten, so die Hoffnung der Forschenden. Nach den vielversprechenden Ergebnissen aus Zellkultur und Mausexperimenten muss nun zunächst nachgewiesen werden, ob sich die Ergebnisse auf menschliche Tumoren übertragen lassen.

Die Arbeit wurde unter anderem durch den ERC Starting Grant „Crisp-SCNAs" für Darjus Tschaharganeh gefördert.

Publikation:
Jiménez-Vázquez S, Berthel A et al. Cancer-driver-agnostic targeting of amplified surface proteins identifies MPZL1 for selective CAR-T cell therapy. Nat Commun 17, 9695 (2026).
DOI: 10.1038/s41467-026-77465-5

Pressemitteilung

05.10.2026
Quelle: Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)