mRNA-Booster für zelluläre Immuntherapie gegen aggressive Hirntumoren

Ein Team unter der Leitung von Forschenden am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und an der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) hat einen neuen Ansatz entwickelt, um Abwehrzellen wirksamer gegen Glioblastome zu lenken. In experimentellen Modellen konnten sie zeigen, dass eine gezielte mRNA-Impfung die Schlagkraft therapeutischer Immunzellen erheblich steigert. Die Impfung sorgt nicht nur dafür, dass sich die krebsbekämpfenden T-Zellen stark vermehren. Sie erleichtert ihnen auch den Weg ins Gehirn, wo sie die Tumoren angreifen können. Die Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven für die Entwicklung wirksamerer Immuntherapien gegen die aggressive Krebsart.

Glioblastome gelten als die aggressivste Krebserkrankung des Gehirns. Trotz Operation, Bestrahlung und Chemotherapie kehren die Tumoren häufig zurück. Große Hoffnungen ruhen deshalb auf Immuntherapien, die körpereigene Abwehrzellen gezielt gegen Krebszellen aktivieren. Doch gerade bei Hirntumoren stoßen solche Behandlungen bislang an ihre Grenzen: Zu wenige der therapeutischen Immunzellen gelangen in den Tumor – und sie verlieren dort oft ihre Aktivität.

Ein Forschungsteam um Lukas Bunse (Sektionsleiter Neuroonkologie an der UMM und Wissenschaftler am DKFZ) und Michael Platten (Direktor der Neurologischen Universitätsklinik an der UMM und Abteilungsleiter am DKFZ) hat nun untersucht, wie sich diese Hindernisse überwinden lassen. Ihre Idee: Eine mRNA-Impfung gegen Proteinmerkmale des Tumors soll den gegen den Krebs gerichteten therapeutischen Immunzellen einen zusätzlichen Schub geben.

Booster für maßgeschneiderte Immunzellen

Im Mittelpunkt der Untersuchung steht eine Therapie mit T-Zellen, die im Labor genetisch mit einem speziellen Erkennungsmolekül ausgestattet wurden. Dieser so genannter T-Zell-Rezeptor ermöglicht es ihnen, wie eine Antenne ein bestimmtes Merkmal der Tumorzellen zu erkennen und den Krebs gezielt anzugreifen. Fachleute sprechen von „T-Zell-Rezeptor transgenen T-Zellen". Allerdings reicht es häufig nicht aus, den Patienten einfach die therapeutischen Immunzellen zu übertragen. Zusätzlich müssen die Forscher dafür sorgen, dass sich die transgenen T-Zellen im Körper vermehren, dauerhaft aktiv bleiben und in ausreichender Zahl zum Tumor gelangen.

Hier setzt die mRNA-Impfung an. Die mRNA liefert einer weiteren Gruppe von Immunzellen, den dendritischen Zellen, eine Bauanleitung für ein charakteristisches Merkmal des Tumors. Die dendritischen Zellen präsentieren daraufhin eine Art „Tumor-Steckbriefe" auf ihrer Oberfläche, der die therapeutischen T-Zellen auf die Krebsmerkmale aufmerksam macht. So wirkt die Impfung als Verstärker für eine bereits gezielt gegen den Tumor gerichtete zelluläre Immuntherapie.

Immunzellen vermehren sich massiv und gelangen besser ins Gehirn

In Mäusen mit experimentellen Glioblastomen zeigte die Kombination aus therapeutischen TCR-T-Zellen und mRNA-Impfung bemerkenswerte Wirkung: Die übertragenen Immunzellen vermehrten sich so stark, dass sie zeitweise bis zu 80 Prozent aller T-Killerzellen im Blut der Mäuse ausmachten.

Entscheidend war jedoch nicht allein ihre Zahl, sondern die Impfung veränderte auch die Eigenschaften der therapeutischen T-Zellen. Durch die zusätzliche Aktivierung konnten mehr T-Zellen in die Hirntumoren einwandern. Dort blieben sie besonders angriffsfähig und zeigten geringere Anzeichen einer funktionellen Erschöpfung.

Das spiegelte sich im Behandlungserfolg wider: Während die Tumoren bei unbehandelten Tieren oder unter den Einzeltherapien in niedriger Dosierung weiterwuchsen, konnte die Kombinationstherapie das Tumorwachstum deutlich bremsen, teilweise sogar bei allen Tieren einer Versuchsreihe. Auch die Überlebenszeit der Tiere verlängerte sich signifikant.

Kombitherapie auch gegen menschliche Glioblastome im Mausmodell wirksam

Ob sich das Prinzip auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastomen übertragen lässt, untersuchte das Forschungsteam mit menschlichen Immunzellen. Diese T-Zellen waren mit einem Rezeptor ausgestattet, der spezifisch das Protein PTPRZ1 erkennt. PTPRZ1 kommt auf menschlichen Glioblastom-Stammzellen vor, die das Tumorwachstum antreiben.

Die Forschenden prüften die Kombination aus PTPRZ1-spezifischen therapeutischen T-Zellen plus mRNA-Verstärkung sowohl in Zellexperimenten als auch in Mäusen, die menschliche Glioblastome trugen. Die zusätzliche mRNA-Stimulation steigerte die Fähigkeit der therapeutischen T-Zellen, die menschlichen Hirntumoren abzutöten. Teilweise bildeten sich die Tumoren in den Tieren vollständig zurück. Unerwünschte Nebenwirkungen der beiden Verfahren schlugen in Kombination dagegen nicht stärker zu Buche.

„Die Ergebnisse liefern uns wichtige Hinweise darauf, wie sich zellbasierte Immuntherapien gegen Hirntumoren verbessern lassen. Langfristig könnte die Kombination z.B. ermöglichen, mit einer geringeren Ausgangsdosis an therapeutischen T-Zellen auszukommen. Die aufwendige Vermehrung der T-Zellen im Labor ließe sich dadurch möglicherweise vereinfachen“, sagt Andreas Dobbelstein, Erstautor der Studie.

„Eine erste klinische Studie zur Behandlung von Glioblastomen mit PTPRZ1-gerichteten TCR-T-Zellen haben wir bereits in Vorbereitung. Die jetzt untersuchte Kombination mit einer mRNA-basierten Stimulation könnte eine Grundlage für weitere klinische Entwicklungen sein“, ergänzt Lukas Bunse.

Michael Platten betont jedoch, dass es sich bei der Prüfung der Kombinationstherapie um präklinische Forschung handelt. „Ob der mRNA-Booster zusammen mit der zellulären Immuntherapie auch bei Patienten sicher und wirksam ist, muss erst in klinischen Studien untersucht werden.“

Publikation

Andreas D. Dobbelstein, Yu-Chan Chih, Belize Acharya, Kuralay Aman, Vahid Khaki Bakhtiarvand, Alina Paul, Dennis A. Agardy, Clara Tejido, Patrick Wuchter, Özlem Türeci Ugur Sahin, Wolfgang Wick, Katharina Reinhard, Michael Platten, Lukas Bunse:
RNA vaccination drives expansion and brain-licensing of T cell receptor T cells in experimental glioblastoma.
Cancer Research 2026
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-26-0760

Pressemitteilung

19.11.2026
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)