



Neuer Resistenzmechanismus bei CAR-T-Zelltherapie entdeckt Hoffnung auf wirksamere Behandlung bei aggressivem B-Zell-Lymphom

Ein Forschungsteam der Uniklinik Köln und der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Dr. Roland Ullrich, Oberarzt an der Klinik I für Innere Medizin, hat einen bislang unbekanntem Mechanismus entdeckt, der erklären könnte, warum viele Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom nicht dauerhaft auf eine CAR-T-Zelltherapie ansprechen. Die Ergebnisse der Studie eröffnen neue Möglichkeiten für eine Kombinationstherapie, um die Wirksamkeit dieser innovativen Behandlung weiter zu verbessern. Die Ergebnisse wurden am 12. Juni 2025 im renommierten Fachjournal *Cancer Cell* veröffentlicht.

Die CAR-T-Zelltherapie hat die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit sogenannten „relapsed or refractory (r/r)“ aggressiven B-Zell-Lymphomen – also Lymphomerkkrankungen definiert durch Krankheitsrückfälle oder therapieresistente Verläufe – in den letzten Jahren revolutioniert. Dabei werden körpereigene T-Zellen gentechnisch so verändert, dass sie die Krebszellen gezielt erkennen und zerstören können. Besonders gegen den B-Zellmarker CD19 gerichtete CAR-T-Zellen haben sich als äußerst wirksam erwiesen und wurden weltweit für verschiedene aggressive B-Zell-Lymphome zugelassen. Allerdings profitieren bisher nur etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten langfristig von dieser Therapie. Ungefähr 50 Prozent der mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten zeigen kein dauerhaftes Ansprechen und erleiden trotz Behandlung einen Krankheitsrückfall oder versterben an ihrer Erkrankung. Die Ursachen hierfür können vielfältig sein und bedürfen intensiver Forschungsbemühungen.

Um diesen offenen Fragen nachzugehen, analysierte das Kölner Forschungsteam, zu dem auch die Erstautoren der Arbeit, Dr. David Stahl, Dr. Philipp Gödel und Dr. Hyatt Balk-Want gehören, Patientenproben vor und nach der CAR-T-Zellbehandlung mit modernsten zellbiologischen Verfahren. Dabei entdeckten die Wissenschaftler eine bestimmte Gruppe von Immunzellen, sogenannte CSF1R-positive myeloid-monozytäre

Zellen (auch LAMM-Zellen genannt), die sich bei Patientinnen und Patienten ohne nachhaltiges Ansprechen auffällig stark vermehrt darstellten. Die Forscher konnten zeigen, dass diese LAMM-Zellen gezielt die Funktion der therapeutisch gegen die Lymphomerkrankung wirkenden CAR-T-Zellen einschränken und somit mitverantwortlich für das Versagen der CAR-T-Zelltherapie sind.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese LAMM-Zellen eine Art Schutzschild für den Tumor gegen die CAR-T-Zellen bilden. Sie hemmen die Wirkung der CAR-T-Zellen und verhindern somit die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie“, erklärt Prof. Ullrich, der Letztautor der Studie ist.

Ein vielversprechender Therapieansatz zeigte sich im präklinischen Mausmodell: Wird die Wirkung der LAMM-Zellen mit einem bereits zugelassenen Medikament – einem sogenannten CSF1R-Hemmer – gezielt blockiert, verbessert sich die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen deutlich. Diese Erkenntnisse sind ein wichtiger Schritt in die Richtung einer neuen Kombinationstherapie, bei der CAR-T-Zellen gemeinsam mit einem CSF1R-Hemmer eingesetzt werden könnten.

Das Projekt wird gefördert durch den Sonderforschungsbereich 1530, der durch Entdeckung neuer Pathomechanismen neue zielgerichtete Therapieansätze entwickeln und so die Heilungsrate von Patienten mit prognostisch ungünstigen B-Zell-Neoplasien verbessern möchte. Ziel ist es nun, diesen Ansatz in einer klinischen Studie auch bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomerkrankungen zu testen.

Originalpublikation:

CSF1R+ myeloid-monocytic cells drive CAR-T cell resistance in aggressive B cell lymphoma; David Stahl, · Philipp Gödel, Hyatt Balke-Want, ... Nima Abedpour, Peter Borchmann, Roland T. Ullrich. Cancer Cell 2025
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.05.013>

Für Rückfragen:

Mirko Ristau
Stellvertretender Pressesprecher
Teamleiter Unternehmenskommunikation
Stabsabteilung Unternehmenskommunikation und Marketing
Uniklinik Köln
Telefon: 0221 478-5548
E-Mail: presse@uk-koeln.de