

Damit weisse Blutkörperchen kein Burnout erleiden

Eine Forschungsgruppe der Universität Basel hat ein Gen identifiziert, welches T-Lymphozyten in die Erschöpfung treibt. Dies schafft neue Ansatzpunkte für wirksamere Immuntherapien.

Wer einen schweren Kampf vor sich hat, braucht Ausdauer. Genau dies gilt auch für die weissen Blutkörperchen in ihrem Kampf gegen Krebs, genauer gesagt für T-Lymphozyten bzw. T-Zellen – eine Gruppe von weissen Blutkörperchen, die an der Bekämpfung von Krebszellen durch das Immunsystem beteiligt sind. T-Zellen können bei diesem Kampf in einen Erschöpfungszustand geraten.

Forschende des Departements Biomedizin der Universität Basel und des Universitätsspitals Basel haben vor Kurzem ein Gen identifiziert, das zu dieser Erschöpfung beizutragen scheint. Die Ergebnisse ihres vom Schweizerischen Nationalfonds finanzierten Forschungsprojekts wurden in der Zeitschrift Nature Communications veröffentlicht.

Das Problem der Erschöpfung der T-Lymphozyten ist seit rund 20 Jahren bekannt. Durch die chronische Exposition gegenüber Tumorzellen geraten die T-Zellen nach einiger Zeit in eine Art Erschöpfungszustand und werden weniger effizient: Sie erkennen zwar die feindlichen Zellen weiterhin, produzieren aber weniger Substanzen, mit denen sie diese Tumorzellen beseitigen. Gleichzeitig können sie sich nicht mehr zu T-Gedächtniszellen weiterentwickeln, welche jedoch wichtig sind für die Unterstützung der Immunantwort.

Damit beeinträchtigt die Erschöpfung auch die Wirksamkeit von Immuntherapien, die auf der Stimulierung der körpereigenen Immunabwehr gegen Krebszellen beruhen. «Dies gilt auch für Zelltherapien gegen Krebs: Selbst wenn wir den Patienten 'neue' T-Zellen injizieren, bleibt die Erschöpfung ein Problem», erklärt Prof. Dr. Alfred Zippelius, Mitautor der Studie.

Feinregulierung

Die Forschungsgruppe versuchte daher, besser zu verstehen, welche Mechanismen die T-Zellen ermüden lassen. Dazu entwickelte das Team ein Modell auf der Grundlage menschlicher Tumoren und erzeugte erschöpfte Lymphozyten, wie sie in den Tumoren von Patienten vorkommen.

Links

- [Forschungsgruppe Cancer Immunology](#)

Anschliessend prüfte das Team eine Vielzahl von Genen, indem es diese Gene einzeln mit der CRISPR/Cas9-Methode ausschaltete. So liess sich ein Gen identifizieren, das die Erschöpfung reguliert. Wenn dieses SNX9 genannte Gen inaktiviert ist, bleiben die T-Zellen auch dann funktionsfähig, wenn sie über längere Zeit in der Umgebung eines Tumors sind.

«Das SNX9-Gen scheint die kurzfristige Immunantwort zu steigern. In Situationen, in denen jede Stunde im Kampf gegen die Krankheit zählt, kann das wichtig sein. In unserem Experiment konnten wir durch die Unterdrückung von SNX9 die Aktivität der Immunzellen justieren, weil die übermässig

stimulierenden Signale wegfielen. Die T-Zellen wurden also über längere Zeit geschont und behielten ihr Potenzial bei», erklärt Dr. Marcel Trefny, Erstautor der Studie.

Mehr Gedächtniszellen

Eine weitere Erkenntnis der Studie: Statt nach getaner Arbeit einfach abzusterben, entwickeln sich die T-Zellen häufiger zu T-Gedächtniszellen. «Die Entdeckung der Rolle dieses Gens eröffnet neue Wege für effizientere Immuntherapien», fasst Alfred Zippelius zusammen.

Diese Erkenntnisse sind vielversprechend, da bisher die meisten Versuche zur Beschreibung der Rolle von Genen bei der Erschöpfung von T-Zellen an Mauszellen durchgeführt wurden. Die therapeutischen Anwendungen dieses neuen Ansatzes müssen nun allerdings klinisch geprüft werden, um in Erfahrung zu bringen, ob das Fehlen des Gens unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann.

Dieser Text beruht auf einer Medienmitteilung des Schweizerischen Nationalfonds SNF.

Originalpublikation

Marcel P. Trefny et. al.

[Deletion of SNX9 alleviates CD8 T cell exhaustion for effective cellular cancer immunotherapy](#)

Nature Communications (2023), doi: 10.1038/s41467-022-35583-w