

Erfolgreiches T-Zell-Engineering mit Genschere

Mit CRISPR/Cas9 veränderte T-Zellen könnten Probleme bei Immuntherapie lösen

Die Idee, eigene Immunzellen genetisch zu verändern und sie gegen Infektionen und Tumore einzusetzen, besteht schon seit den 80er Jahren. Aber noch heute sind veränderte T-Zellen nicht so effektiv wie natürliche T-Zellen und werden klinisch nur mit begrenztem Erfolg eingesetzt. Ein Team der Technischen Universität München (TUM) hat nun T-Zellen mit der neuen Genschere CRISPR hergestellt, die natürlichen Immunzellen sehr ähnlich sind.

Es gibt zwei Möglichkeiten der T-Zell-Therapie: Entweder erhält ein Empfänger Zellen von einem Spender oder die eigenen T-Zellen werden entnommen, im Labor genetisch neu programmiert und zum Beispiel gegen eine bestehende Infektion oder einen Tumor gerichtet. Während die erste Methode in klinischen Modellen schon erfolgreich ist, treten bei der Neuprogrammierung der T-Zellen noch Probleme auf.

Veränderung der T-Zell-Rezeptoren

Das Team um [Prof. Dirk Busch](#), Direktor des [Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene an der TUM](#), hat nun erstmals veränderte T-Zellen hergestellt, die den natürlichen sehr ähnlich sind und einige dieser Probleme lösen könnten. Das Team verwendete dabei die neue Genschere CRISPR/Cas9, mit der an einem gewünschten Ort im Erbgut Bereiche ausgetauscht und ersetzt werden können.

Die gängigen Methoden und die neuen Verfahren greifen am wichtigsten Instrument der T-Zelle an – dem T-Zell-Rezeptor. Er sitzt an der Oberfläche der Zellen und erkennt bestimmte Zielproteine von Erregern oder Tumorzellen, gegen die die T-Zelle dann vorgehen kann. Der Rezeptor besteht aus zwei Molekülketten, die miteinander verbunden sind. Die Erbinformation für die Ketten lässt sich genetisch so verändern, dass neue Rezeptoren entstehen, die ein gewünschtes Protein erkennen. So können T-Zellen gezielt neu programmiert werden.

Gezielter Austausch durch Genschere CRISPR

Die Probleme der gängigen Methoden: Die Erbinformation für die neuen Rezeptoren wird zufällig irgendwo im Erbgut eingebaut. Deshalb werden T-Zellen mit neuen, aber auch weiterhin mit alten Rezeptoren oder mit Rezeptoren mit einer alten und einer neuen Kette hergestellt. Das führt dazu, dass die Zellen nicht so effektiv funktionieren wie die natürlichen T-Zellen und auch anders gesteuert werden. Zudem besteht die Gefahr, dass die „gemischten“ Ketten gefährliche Nebenwirkungen („Graft-Versus-Host-Erkrankung“) gegen den eigenen Körper auslösen.

„Mit der CRISPR-Methode konnten wir nun erstmals die natürlichen Rezeptoren komplett durch den neuen ersetzen, weil wir sie an derselben Stelle im Erbgut einbauen konnten. Außerdem haben wir die Informationen für beide Ketten ersetzt, sodass es keine ‚gemischten‘ Rezeptoren mehr gibt“, erklärt Kilian Schober. Der Wissenschaftler und sein Kollege Thomas Müller sind Erstautoren der neuen Studie.

Fast natürliche Eigenschaften

Thomas Müller erklärt die Vorteile der veränderten T-Zellen: „Sie sind den natürlichen T-Zellen viel ähnlicher, lassen sich aber flexibel verändern. Sie werden wie die natürlichen Zellen gesteuert, sind gleich aufgebaut und dennoch offen für genetische Veränderungen.“ Die Wissenschaftler konnten in einem Zellkulturmodell bereits zeigen, dass sich die so veränderten Zellen wie ihre natürlichen Verwandten verhalten.

„Ein weiterer Vorteil: Mit der Methode lassen sich gleichzeitig mehrere T-Zellen verändern, sodass sie unterschiedliche Proteine erkennen und zusammen eingesetzt werden können. Das ist vor allem für die Tumorthherapie interessant, weil Tumore sehr heterogen sind“, ergänzt Dirk Busch. Künftig will das Team die neuen Zellen und ihre Eigenschaften in präklinischen Mausmodellen untersuchen, eine wichtige Voraussetzung für die Vorbereitung der ersten klinischen Studien am Menschen.

Publikationen:

Kilian Schober, Thomas R. Müller, Füsün Gökmen, Simon Grassmann, Manuel Effenberger, Mateusz Poltorak, Christian Stemberger, Kathrin Schumann, Theodore L. Roth, Alexander Marson and Dirk H. Busch: [Orthotopic replacement of T-cell receptor \$\alpha\$ - and \$\beta\$ -chains with preservation of near-physiological](#), Nature Biomedical Engineering, June 12, 2019, DOI: 10.1038/s41551-019-0409-0

Mehr Informationen:

- [Profil von Prof. Dirk Busch](#)
- [Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TUM](#)
- [Hochauflösendes Bild für die redaktionelle Berichterstattung](#)