

Granatapfel-Stoffwechselprodukt: Forschende identifizieren Weg zur Stärkung von tumorbekämpfenden Immunzellen

Forschende aus dem Georg-Speyer-Haus in Frankfurt und der Goethe-Universität Frankfurt konnten in einem interdisziplinären Projekt des LOEWE-Zentrums Frankfurt Cancer Institute einen neuen Ansatz zur Therapie von Darmkrebs identifizieren. Im präklinischen Modell sowie in Untersuchungen an menschlichen Immunzellen konnte gezeigt werden, dass Urolithin A, ein Stoffwechselprodukt aus dem Granatapfel, die Funktion von Immunzellen in ihrem Kampf gegen Krebs nachhaltig verbessert. Tumorbekämpfende T-Zellen werden nach einer Behandlung mit Urolithin A zu T-Gedächtnisstammzellen, die aufgrund ihrer Teilungsfähigkeit ständig das Immunsystem mit verjüngten, nicht erschöpften T-Zellen versorgen.

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) stellt weiterhin eine Krebserkrankung mit hoher Sterblichkeit in fortgeschrittenen Stadien dar. In den letzten Jahren konnten zahlreiche Forschungserkenntnisse die frühzeitige Diagnose und Therapie verbessern, wobei nicht alle Patientinnen und Patienten auf neuartige Therapieansätze ausreichend ansprechen. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass eine Eigenschaft von Tumorerkrankungen die Immundysfunktion darstellt: Immunzellen, die eigentlich den Tumor bekämpfen sollen, werden durch das umliegende Gewebe des Tumors, das Tumormikromilieu, gezielt unterdrückt. Das Resultat: T-Zellen, die die natürliche Immunantwort unseres Körpers gegen Krebs darstellen, sind in ihrer Funktion eingeschränkt, sodass der Tumor unkontrolliert wachsen und sich verbreiten kann.

Das von Prof. Florian Greten vom Institut für Tumorbilogie und experimentelle Therapie und von der Goethe-Universität geleitete Forschungsteam ist einer möglichen Lösung des Problems nun einen bedeutsamen Schritt nähergekommen. Die Forschenden zeigten, dass Urolithin A in T-Zellen den Abbau ihrer „Kraftwerke“, der Mitochondrien, auslöst, die sogenannte Mitophagie. Gealterte und geschädigte Mitochondrien in den T-Zellen werden hierdurch entfernt und durch neue, funktionsfähige ersetzt. Dies verändert das genetische Programm der T-Zellen, die dadurch den Tumor besser bekämpfen. Die therapeutischen Möglichkeiten von Urolithin A haben die Forschenden auf zwei Wegen beweisen können: Zum einen kann Urolithin A im präklinischen Modell als Nahrungsmittel genutzt werden, was das Tumorstadium einschränkt und sogar synergistisch mit bestehenden Medikamenten wirkt. Auf der anderen Seite können aber auch menschliche T-Zellen im Labor mit Urolithin A „verjüngt“ werden, woraufhin T-Gedächtnisstammzellen hergestellt werden können.

Dr. Dominic Denk, Arzt am Universitätsklinikum Frankfurt und Erstautor der Studie erläutert: „Unsere Erkenntnisse sind insbesondere spannend, weil nicht die Tumorzelle, sondern das Immunsystem, die natürliche Abwehr gegen Krebs, im Vordergrund steht. Hier fehlen in der Realität der Darmkrebspatienten noch verlässliche Therapieansätze. Durch die Verbesserung der Kombinationstherapie mit bestehenden Immuntherapien eröffnet die Studie direkte Möglichkeiten, in der Klinik weitere Anwendung zu finden. Wir hoffen, hiermit die Therapie von Darmkrebs, aber auch anderer Krebserkrankungen nachhaltig verbessern zu können.“

Aufbauend auf den Erkenntnissen aus dem Labor planen die Forschenden die erfolgreiche Zusammenarbeit fortzuführen: Die Anwendung von Urolithin A soll in nächsten Schritten zur

Therapie von Personen mit Darmkrebs im Rahmen von klinischen Studien untersucht werden.

Prof. Greten, Direktor des Georg-Speyer-Hauses und Sprecher des Frankfurt Cancer Institutes (FCI), hebt die notwendige Teamarbeit hervor: „Diese Arbeit beweist erneut, wie erfolgreich die interdisziplinär ausgerichteten Konzepte des FCI sind. Wir freuen uns sehr, dass wir nun rasch unsere Ergebnisse in die Klinik übertragen können und sehen mit Spannung den anstehenden klinischen Studien entgegen.“

Publikation: Dominic Denk, Valentina Petrocelli, Claire Conche, Pénélope A. Andreux, Chris Rinsch, Florian R. Greten: **Expansion of T memory stem cells with superior antitumor immunity by Urolithin A-induced mitophagy**. Immunity (2022) <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.09.014>