MedWiss.Online

Immunzellen im Magen-Darm-Trakt: Rezeptor NKG2D könnte anzeigen, wie es Betroffenen mit Leberkrebs ergeht

Magen-Darm-Tumoren sind weltweit für mehr als ein Drittel aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich. Eine wichtige Rolle bei der körpereigenen Abwehr könnten sogenannte MAIT-Zellen spielen. Sie erkennen und zerstören Tumorzellen, doch im Tumorgewebe ist ihre Funktion oft eingeschränkt. Ein Forschungsteam der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Katja Kotsch untersuchte sie nun bei fünf Krebsarten des Magen-Darm-Trakts: Auf MAIT-Zellen im Tumor ist der aktivierende Rezeptor NKG2D bei allen fünf verringert. Beim Leberzellkarzinom (HCC) hängt dies zudem mit dem Überleben der Betroffenen zusammen. Die Wilhelm Sander-Stiftung förderte das Projekt mit 142.000 Euro.

MAIT-Zellen kommen besonders häufig im Magen-Darm-Trakt vor. Sie können Krankheitserreger und Tumorzellen erkennen und bekämpfen, setzen Botenstoffe frei und besitzen aktivierende Rezeptoren, die ihnen bei der Erkennung von Tumorzellen helfen. Im Tumorgewebe ist ihre Funktion jedoch häufig eingeschränkt, und bei Darm- und Magentumoren ist auch ihre Anzahl im Blut oft verringert. Beim HCC ist ihre Rolle noch unklar: Studien zeigen unterschiedliche Zusammenhänge zwischen der Zahl dieser Zellen im Tumor und dem Krankheitsverlauf. Besonders wenig ist über die Bedeutung ihrer aktivierenden Rezeptoren im Tumorgewebe bekannt.

Immunzellen bei 97 Patient:innen untersucht

Das Team untersuchte 97 Patientinnen und Patienten mit fünf verschiedenen Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts. Es analysierte die Verteilung und Eigenschaften der MAIT-Zellen im Blut, im tumornahen Gewebe und im Tumorgewebe. Dabei betrachtete es insbesondere ihre Rezeptoren und Funktionen und verglich sie mit anderen T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen).

Im Tumor weniger MAIT-Zellen

Bei HCC und Lebermetastasen von Darmkrebs fanden sich im tumornahen Gewebe mehr MAIT-Zellen als im Blut, im Tumor selbst jedoch deutlich weniger. Bei Darm-, Bauchspeicheldrüsen- und Magenkrebs zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gewebearten. Bei HCC-Patient:innen nahm die Zahl der MAIT-Zellen im Blut mit dem Alter ab, im Tumorgewebe blieb sie weitgehend gleich. Außerdem beobachteten die Forschenden einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der MAIT-Zellen im HCC-Tumor und dem Überleben der Betroffenen.

Rezeptor NKG2D im Tumor verringert

Besonders auffällig war der Rezeptor NKG2D, den auch NK-Zellen tragen. Auf MAIT-Zellen aus dem Tumor war er bei allen fünf Krebsarten verringert. Beim HCC ging die geringere NKG2D-Menge mit erhöhten Leberwerten einher, die auf eine Schädigung des Organs hinweisen können. Auch hier fanden die Forschenden einen Zusammenhang mit dem Überleben der Patient:innen.

Im Blut unterschied sich die Zahl der MAIT-Zellen kaum zwischen Gesunden und Krebspatient:innen. NKG2D war auf diesen Zellen bei HCC und Darmkrebs jedoch deutlich

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

verringert. Nach der operativen Entfernung des Tumors untersuchte das Team die Immunzellen bis zu sechs Monate lang erneut: Die Zahl der MAIT-Zellen blieb weitgehend gleich, die NKG2D-Menge nahm deutlich zu. Beim HCC hing sie zudem mit dem Gesamtüberleben zusammen.

Aktivierung im Tumor beeinträchtigt

MAIT-Zellen aus dem tumornahen Gewebe produzierten mehr Botenstoffe und Abwehrmoleküle als MAIT-Zellen aus dem Blut. Im Tumorgewebe konnten sie jedoch seltener mehrere Botenstoffe gleichzeitig bilden. Das Team prüfte auch, wie gut die Zellen Tumorzellen abtöten. Nach Aktivierung mit dem Botenstoff IL-15 gelang dies MAIT-Zellen aus dem Blut und aus dem tumornahen Lebergewebe besser. Bei MAIT-Zellen direkt aus dem Tumor blieb dieser Effekt aus. Das gilt auch für die durch IL-15 gesteigerte Bildung von NKG2D und des zellzerstörenden Moleküls Granzyme B.

Zuletzt untersuchten die Forschenden den Transkriptionsfaktor XBP1s, der bei der Aktivierung und Abwehrfunktion von MAIT-Zellen eine wichtige Rolle spielt. IL-15 aktivierte ihn in MAIT-Zellen aus Blut und tumornahem Gewebe, bei Zellen aus dem HCC-Tumor fiel diese Reaktion dagegen deutlich schwächer aus. Das deutet darauf hin, dass der Signalweg über IL-15 und XBP1s die Tumorabwehr der MAIT-Zellen unterstützt, im Tumorgewebe aber beeinträchtigt ist.

Möglicher Marker für den Krankheitsverlauf

Die Studie zeigt, dass sich Verteilung und Eigenschaften von MAIT-Zellen bei fünf Krebsarten des Magen-Darm-Trakts unterscheiden. Insbesondere NKG2D könnte künftig als möglicher Marker für das Vorhandensein von Tumoren und für den Krankheitsverlauf untersucht werden.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Forschung. Wissen. Zukunft.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit insgesamt rund 142.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 350 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungsstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Originalpublikation:

Proß V, Ruhm AH, Thole LML, Tóth L, Harikumar Parvathy G, Jäger P, Götz C, Damm G, Seehofer D, Bayerl C, Herbst H, Macke A, Frese V, Sakaki A, Hanisch-Hernandez M, Rosseck F, Treskatsch S, Friedersdorff F, Treese C, Daum S, Laue D, Ruf B, Lukassen S, Kotsch K: Comparative profiling of MAIT cells across gastro-intestinal cancers identifies conserved NK receptor dysregulation and HCC-specific defects in cytotoxicity and XBP1s signaling. Front. Immunol. (2026) 17:1924000. doi.org/10.3389/fimmu.2026.1924000

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de