

Inaktiver Rezeptor macht Immuntherapien wirkungslos

Krebs: Grund für schlechtes Ansprechen von Checkpoint-Inhibitoren gefunden

Immuntherapien haben als Ziel, das Immunsystem so zu beeinflussen, dass es wieder eigenständig gegen Tumore kämpft. Checkpoint-Inhibitoren sind Wirkstoffe, die bereits klinisch eingesetzt werden. Sie wirken allerdings nur bei gut einem Drittel der Erkrankten. Einen der Gründe, warum das so ist, zeigte ein Team der Technischen Universität München (TUM): Ein inaktiver Rezeptor in den Tumorzellen verhindert, dass die Wirkstoffe das Immunsystem wieder aktivieren können.

Ein überaktives Immunsystem kann fast ebenso gefährlich sein, wie ein untätiges. Es kann Entzündungen auslösen, die das eigene Gewebe angreifen. Deshalb besitzt das Immunsystem sogenannte Checkpoint-Moleküle, die wie eine Immunbremse wirken, wenn sie angeschaltet sind. Das nutzen allerdings auch Tumore: Sie umgehen Angriffe des Immunsystems, indem in ihnen Checkpoint-Moleküle über die Maßen angeschaltet sind. Die so eingebremste Immunantwort kann dann nicht mehr ausreichend gegen die Tumorzellen vorgehen.

Ein neuer Weg in der Krebstherapie sind deshalb sogenannte Checkpoint-Inhibitoren. Diese Wirkstoffe lösen die „Bremse“, die die Tumorzellen aktiviert haben, und führen so dazu, dass Immunzellen wieder gegen den Krebs kämpfen. Bei Haut- und vielen anderen Krebsarten werden sie bereits erfolgreich eingesetzt.

Der Rezeptor RIG-I ist essentieller Faktor

„Checkpoint-Inhibitoren wirken allerdings nicht bei allen Patienten. Wir verstehen dank unserer neuen Studie für einige Krebsarten, warum das so ist und können das in experimentellen Ansätzen auch schon beheben“, sagt Privatdozent Dr. Simon Heidegger, Wissenschaftler an der Medizinischen Klinik III am TUM Universitätsklinikum rechts der Isar und Erstautor der Studie in Science Immunology.

RIG-I ist ein Rezeptorprotein, das eigentlich bei der Virenabwehr eine Rolle spielt. Heidegger, und das von seinem Kollegen Privatdozent Dr. Hendrik Poeck geleitete Team erkannten jetzt aber, dass es auch bei der Kontrolle von Tumoren eine entscheidende Wirkung hat. In unterschiedlichen Mausmodellen für Haut-, Bauchspeicheldrüsen- und Darmkrebs konnten sie zeigen, dass Tumorzellen, bei denen RIG-I aktiv war, sehr viel besser auf Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren anschlagen als Mäuse, bei denen RIG-I im Tumor inaktiv war. Ein großer Vorteil war, dass es bereits einen Wirkstoff gibt, der RIG-I aktiviert und in ersten klinischen Studien am Menschen getestet wird. Das Team setzte ihn in Mausmodellen erfolgreich ein: Mäuse, die den Wirkstoff erhielten schlugen wieder deutlich besser auf die Therapien an.

Menschliche Hautkrebsproben bestätigen Ergebnisse

In einem nächsten Schritt untersuchten sie an rund 450 Gewebeproben von Hautkrebspatientinnen und -patienten, inwieweit sich die Aktivität von RIG-I in ihren Tumorzellen rückblickend auf die Lebenserwartung ausgewirkt hatte. War in den Tumorzellen der Erkrankten RIG-I aktiv, hatten sie trotz des Tumors deutlich länger gelebt. In 20 getesteten Personen konnte das Team um Heidegger

nachweisen, dass Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren bei diesen auch besser anschlugen.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wollen ihre Ergebnisse bald in größeren Patientenstudien bestätigen. „Wir hoffen, dass wir RIG-I vielleicht auch als Marker einsetzen können, um vorauszusagen, wie gut ein Patient auf eine Therapie ansprechen wird. Das erspart unnötige Behandlungen“, so Heidegger. Zudem wollen sie in weiteren Mausmodellen Wirkstoffe testen, die den RIG-I-Signalweg aktivieren und den Einfluss bei zusätzlicher Gabe von Checkpoint-Inhibitoren untersuchen.

Publikationen:

S. Heidegger, A. Wintges, F. Stritzke, S. Bek, K. Steiger, P.-A. Koenig, S. Göttert, T. Engleitner, R. Öllinger, T. Nedelko, J. C. Fischer, V. Makarov, C. Winter, R. Rad, M.R.M. van den Brink, J. Ruland, F. Bassermann, T. A. Chan, T. Haas, H. Poeck, „[RIG-I activation is critical for responsiveness to checkpoint blockade](#)“, Science Immunology, September 2019, DOI: 10.1126/sciimmunol.aau8943.