

Interleukin-22 (IL-22) als Treiber der Metastasierung

Ein Tumor entsteht in einem Organ, wenn sich eine Zelle unkontrolliert vermehrt. Doch zur tödlichen Bedrohung wird die Geschwulst meist erst dann, wenn die Krebszellen lernen, sich aus dem Gewebeverband zu lösen und andere Organe über Blut und Lymphe zu besiedeln und zu zerstören. Für diese Metastasierung spannt der Tumor das Immunsystem ein - „vor allem einen Interleukin-22 genannten Botenstoff“, sagt Prof. Dr. Sebastian Kobold von der Abteilung für Klinische Pharmakologie des LMU Klinikums. Seine Arbeitsgruppe und ein Team des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf haben die Rolle von IL-22 bei der Metastasierung ausgiebig untersucht. IL-22 wird von bestimmten Immunzellen, den sogenannten T-Zellen, produziert. Aus der Entdeckung ergeben sich neue Therapieansätze. Die Ergebnisse wurden nun in zwei Artikeln der Fachzeitschrift *Immunity* veröffentlicht.

Seit einigen Jahren schon nutzen Forscher das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen den Krebs. Weitaus weniger bekannt ist, dass das Immunsystem neben seiner schützenden und krebszerstörenden Funktion die Entstehung und die weitere Entwicklung bösartiger Tumoren fördert. Und während die Rolle der immunvermittelten Entzündung bei der Krebsentstehung immer besser verstanden wird, bleibt das Verständnis für spätere Phasen, insbesondere der Metastasierung, noch weitgehend eine Black Box.

In aufwändigen Untersuchungen hat einerseits das Hamburger Team nun gezeigt, dass IL-22 den Übergang der Krebszellen in ferne Absiedlungsorte (vor allem die Leber) über Gefäßwände ermöglicht. Die Forschenden des LMU Klinikums hingegen beschäftigten sich mit der Rolle des Botenstoffes nach dem Absiedlungsprozess am Ort der Streuung. „Wir konnten belegen, dass IL-22 Krebszellen vor natürlichen Killerzellen schützt“, resümiert Daria Briukhovetska, Erstautorin der Studie, die Ergebnisse. IL22 führt dazu, dass ein anderes Molekül in der Tumorzelle angeschaltet wird: das Oberflächenmolekül CD155. Die Folge: Die Killerzellen werden stumpf gegenüber den Krebszellen, sie verlieren ihre schützende Funktion. So können neue Geschwulste, insbesondere in der Lunge auswachsen.

Die Forscher beider Standorte sind überzeugt, dass diese grundlegende Erkenntnis künftig auch therapeutisch genutzt werden könnte. „Vom Mechanismus her könnte es sinnvoll sein, IL-22 möglichst früh in der Therapie eines noch nicht metastasierten Krebses zu blockieren“, sagt Sebastian Kobold, „da kann man das Böse noch an der Wurzel packen. Im Idealfall würden wir nämlich verhindern, dass die Killerzellen ihre Funktionalität verlieren.“ Zum Beispiel bei Patient:innen, denen ein Lungentumor entfernt wurde und die ein hohes Risiko der Metastasierung in den Jahren nach der Operation haben. „Vielleicht“, sagt der Münchner Mediziner weiter, „können wir genau das mit der IL-22-Blockade verhindern.“

IL-22-blockierende Antikörper gibt es bereits; sie werden zum Beispiel in der Therapie des Rheumas getestet. Die Therapie mit diesem Wirkstoff scheint relativ nebenwirkungsarm zu sein.

Publikationen

Briukhovetska et al., T cell-derived interleukin-22 drives the expression of CD155 by cancer cells to suppress NK cell function and promote metastasis.

Immunity 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.12.010>

Giannou, Kempster et al.: Tissue resident iNKT17 cells facilitate cancer cell extravasation in liver metastasis via interleukin 22.

Immunity 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.12.014>

Über Prof. Dr. med. Sebastian Kobold

Prof. Dr. med. Sebastian Kobold ist Leiter der Arbeitsgruppe Immunpharmakologie und Stellvertretender Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie am LMU Klinikum. Seit 2019 hat der Mediziner eine Professur für Experimentelle Immunonkologie an der LMU inne. Der Mediziner entwickelt Immuntherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen. Bereits seit 2017 fördert der Europäische Forschungsrat (ERC) seine Forschung mit einem ERC Starting Grant. Im September 2022 hat Kobold darauf aufbauend einen Proof of Concept Grant (PoC) erhalten. Mit dieser Förderung unterstützt der ERC Forscher dabei, ihre Ergebnisse aus der Forschung in die Praxis zu überführen. Im Rahmen seines Proof of Concept Projekts T2Lead (Define a lead candidate for clinical development of a novel T cell therapy) wird Kobold nun die geeignetsten CAR-Kandidaten identifizieren und deren medizinisches und kommerzielles Potenzial untersuchen, um ihren klinischen Einsatz voranzubringen.