

Internationale Studie entdeckt Schlüsselprotein gegen Immun-Zellermüdung in der Krebsimmuntherapie

Tübingen/New York, - Forschende der Columbia University und des Universitätsklinikums Tübingen haben das Protein NFIL3 als entscheidenden Faktor identifiziert, der zur Erschöpfung von CAR T-Zellen beiträgt. Wird NFIL3 ausgeschaltet, bleiben die Zellen länger aktiv und können Tumore effektiver bekämpfen. Die Erkenntnisse zeigen einen neuen Weg, um die vielversprechende CAR T-Zelltherapie auch bei soliden Tumoren wirksamer zu machen. Die Studienergebnisse sind im renommierten Fachmagazin Cancer Discovery erschienen.

Die CAR T-Zelltherapie gilt als ein Meilenstein der personalisierten Krebsbehandlung. Bei dieser Therapie werden patienteneigene Immunzellen gentechnisch so verändert, dass sie Tumorzellen erkennen und zerstören können. Während sie bei bestimmten Formen von Blutkrebs bereits beeindruckende Erfolge zeigt, bleibt ihre Wirkung bei soliden Tumoren bisher begrenzt. Ein internationales Forschungsteam unter Leitung von Prof. Dr. Michel Sadelain von der Columbia University in New York, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Judith Feucht vom Universitätsklinikum Tübingen, hat nun in Tiermodellen herausgefunden, wie sich dieser Effekt möglicherweise verbessern lässt. Sadelain gilt als einer der Pioniere der CAR T-Zelltherapie, da seine Forschung maßgeblich zur Entwicklung und klinischen Anwendung der neuen Therapie beigetragen hat.

NFIL3 - ein Schlüsselfaktor gegen Zellermüdung

In einem systematischen Screening testeten die Forschenden rund 400 sogenannte Transkriptionsfaktoren - Proteine, die steuern welche Gene in einer Zelle an- und abgeschaltet sind. Dabei zeigte sich, dass das Protein NFIL3 maßgeblich daran beteiligt ist, dass CAR T-Zellen im Laufe der Zeit „ermüden“ und ihre Wirksamkeit verlieren. Wird NFIL3 in den Zellen deaktiviert, bleiben sie länger funktionsfähig, können sich besser vermehren und Tumorzellen nachhaltiger bekämpfen. Dies geschieht durch den Einsatz der „CRISPR/Cas9“ Technologie. Diese als „Genschere“ bekannte Methode erlaubt es, das NFIL3-kodierende Gen präzise zu durchtrennen und so NFIL3 zu deaktivieren.

„Das Ausschalten von NFIL3 könnte ein entscheidender Schritt sein, um die anhaltende Stärke von CAR T-Zellen deutlich zu verbessern“, erklärt Prof. Feucht.

Von der Grundlagenforschung zur Anwendung am Patienten

In mehreren Mausmodellen bestätigte sich, dass CAR T-Zellen ohne NFIL3 Tumore effektiver bekämpfen und so das Überleben der Tiere verlängern. Damit liefert die Studie einen wichtigen Ansatzpunkt, um die Behandlungsmöglichkeiten für bislang schwer therapierbare Tumorarten zu erweitern. „Das Ziel ist, die Wirksamkeit der CAR T-Zellen künftig auch bei soliden Tumoren zu verbessern“, erläutert Celina May, die als Mit-Erstautorin an der Studie beteiligt und Mitglied von Prof. Feuchts Forschungsgruppe ist. „Wir versprechen uns davon neue Möglichkeiten in der Behandlung von Krebspatientinnen und Krebspatienten“, ergänzt Feucht.

Forschung am Puls der Klinik

Prof. Dr. Judith Feucht verbindet in ihrer Arbeit Forschung und Klinik auf einzigartige Weise: Sie forscht im einzigen deutschen Exzellenzcluster für Onkologie, dem iFIT (Image guided and Functionally Instructed Tumor Therapies), und behandelt gleichzeitig Kinder und Jugendliche an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen. Ihr Ansatz folgt dem „Bench-to-Bedside“-Prinzip – wissenschaftliche Erkenntnisse direkt in neue Therapien für junge Krebspatientinnen und -patienten zu überführen. Bis die neue Erkenntnis ihren Weg in die klinische Anwendung findet, wird es noch etwas Zeit benötigen – doch die Ergebnisse geben Anlass zu vorsichtigem Optimismus, dass sich dieser Ansatz künftig auch beim Menschen bewähren könnte.

Originalpublikation:

Titel der Originalpublikation: Nayan Jain et al.: ‘Integrated chronic in vivo and in vitro screens uncover NFIL3 as a driver of T cell dysfunction’. Cancer Discovery.

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-1524

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-1524>