

Maßvolle Immunantwort kann Blutkrebs besser bekämpfen

Bei der Entwicklung von Immuntherapien gegen Blutkrebs sind übermäßig stark aktivierte T-Zellen nicht erfolgversprechend. Dies konnten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum nun an Mäusen zeigen: Blockierten die Forscher einen Botenstoff, der das Immunsystem bremst, so verausgabten sich die T-Zellen und versagten im Kampf gegen die Leukämie.

Immuntherapien gelten als vielversprechender Ansatz bei der Behandlung vieler Krebsarten. Die erfolgreichsten und am weitesten verbreiteten Immuntherapien richten sich gegen so genannte Immun-Checkpoint-Moleküle, die wie natürliche Bremsen des Immunsystems wirken. Die Medikamente, auch als „Checkpoint-Inhibitoren“ bezeichnet, lösen diese Bremsen, so dass die T-Zellen des Immunsystems Tumoren erkennen und angreifen können.

Jedoch wirken die bisher verfügbaren Checkpoint-Inhibitoren längst nicht bei allen Krebsarten. Auch bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), dem häufigsten Blutkrebs bei Erwachsenen, versagt diese Therapieform bislang. Das Team von Martina Seiffert im Deutschen Krebsforschungszentrum war daher auf der Suche nach weiteren Molekülen, die als Immunbremsen wirken und sich als Ansatzpunkt für Therapien gegen die CLL eignen. Die DKFZ-Forscher interessierten sich besonders für den Immun-Botenstoff Interleukin 10 (IL-10), der im Blut von CLL-Patienten in höherer Konzentration vorliegt als bei Gesunden.

Da IL-10 bekanntermaßen das Immunsystem unterdrücken oder bremsen kann, hatten die Forscher die Hypothese aufgestellt, dass eine Hemmung von IL-10 den T-Zellen der CLL-Patienten dabei helfen könnte, die Leukämiezellen anzugreifen und zu vernichten.

Doch beim Test von IL-10-Blockern an Mäusen beobachteten die Forscher das Gegenteil des Erwarteten: Bei den Mäusen, denen IL-10-Inhibitoren verabreicht worden waren, nahm die Erkrankung einen schwereren Verlauf als bei unbehandelten Tieren. „Dieses Ergebnis widersprach dem herrschenden Konsens: Warum sollte die Blockade einer bestimmten Immunbremse die körpereigene Abwehr beeinträchtigen?“, erläutert Bola Hanna, einer der beiden Erstautoren der Publikation, seine Überraschung.

Bei einer aufwändigen Ursachensuche erkannte das Team, dass die Hemmung von IL-10 tatsächlich T-Zellen aktiviert, allerdings in einem extremen Ausmaß. Als Reaktion auf diese Überaktivierung erschöpfen die T-Zellen und verlieren schließlich ihre Fähigkeit, den Tumor zu bekämpfen. „In gewisser Weise ist dies eine Lektion in Sachen „Mäßigung“ des Immunsystems. Die Mäßigungssignale sind entscheidend, um die Immunzellen davor zu schützen, sich völlig zu verausgaben“, erklärt die Studienleiterin Seiffert.

Dass diese Rolle von IL-10 nicht eine Besonderheit des Maus-Immunsystems darstellt, erkannten die Forscher bei Untersuchungen von CLL-Patienten: Je mehr IL-10 deren Blutzellen produzieren, desto häufiger ist mit längerem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu rechnen.

Die Ergebnisse der Studie könnten Bedeutung für die Entwicklung neuer Krebsimmuntherapien haben. Während die Arbeitshypothese bislang hauptsächlich darin bestand, die T-Zellen der Patienten in einen möglichst aktiven Zustand zu versetzen, verfeinern die aktuellen Ergebnisse diese

Sichtweise: Sie zeigen, dass die „goldene Mitte“ der Aktivierung den größten Erfolg verspricht. Eine zu geringe Aktivierung würde die T-Zellen in einen Zustand der Trägheit versetzen, eine unkontrollierte Aktivierung dagegen in eine Funktionsstörung treiben. Das Team geht davon aus, dass sich die Erfolgsquote und die Dauer des Ansprechens auf Krebsimmuntherapien erheblich verbessern lassen könnte, wenn neue Immuntherapeutika nach diesem Konzept der „Mäßigung“ entwickelt würden.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Originalpublikation:

Bola S. Hanna, Laura Llaó-Cid, Murat Iskar, Philipp M. Roessner, Lara C. Klett, John K.L. Wong, Yashna Paul, Nikolaos Ioannou, Selcen Öztürk, Norman Mack, Verena Kalter, Dolores Colomer, Elías Campo, Johannes Bloehdorn, Stephan Stilgenbauer, Sascha Dietrich, Manfred Schmidt, Richard Gabriel, Karsten Rippe, Markus Feuerer, Alan G. Ramsay, Peter Lichter, Marc Zapatka, and Martina Seiffert: Interleukin-10 receptor signaling promotes the maintenance of a PD-1^{int} TCF-1⁺ CD8⁺ T cell population that sustains anti-tumor immunity
Immunity 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.11.004>