

Neue Chancen durch Immuntherapien bei Tumorerkrankungen

Forschungsteam der Universitätsmedizin Mainz entdeckt einen bislang unbekannten Mechanismus zur Verbesserung der Anti-Tumor-Reaktion

Das Immunsystem des Menschen ist in der Lage, Tumorzellen als abnormale Zellen zu erkennen und zu vernichten. Jedoch gelingt es vielen Tumorzellen, un erkannt zu bleiben und sich weiter zu teilen. Mit jährlich rund 18 Millionen Neuerkrankungen weltweit (Stand 2018) haben Krebsbehandlungen eine hohe Relevanz. Voraussetzung, um neue Therapieansätze erforschen zu können, sind neue Erkenntnisse über die Immunreaktionen gegen Krebszellen. Das Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin Mainz (CTH) konnte im Mausmodell einen bislang unbekannten Einfluss der Blutgerinnung auf die Anti-Tumor-Immunreaktion des Körpers aufzeigen. Damit könnte es gelingen, einen neuartigen klinischen Ansatz in der Immuntherapie von Krebs und anderen Erkrankungen zu entwickeln. Die Ergebnisse wurden in der Septemбераusgabe der renommierten Fachzeitschrift „Science Immunology“ veröffentlicht.

In den letzten Jahren haben Immuntherapien im Rahmen der Krebsbehandlung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für eine effektive körpereigene Immunreaktion gibt es eine entscheidende Barriere: Krebszellen sind in der Lage, das Immunsystem zu überlisten. Die Umgehung des Immunsystems erfolgt im Tumorgewebe, das sich in vieler Hinsicht von normalen Organen unterscheidet. Es besteht neben den Tumorzellen aus einer ganzen Reihe von Immunzellen, aus abnormalen Blut- und Lymphgefäßen sowie der extrazellulären Matrix. Die zellulären Komponenten beeinflussen sich gegenseitig und die Funktionen der Immunzellen im Tumorgewebe werden von Molekülen einschließlich Zytokinen reguliert. Durch diesen Prozess wird die Anti-Tumor-Immunreaktion abgeschwächt. Vor diesem Hintergrund kann die Plastizität angeborener Immunzellen zum Scheitern gezielter Immuntherapien beitragen.

in wesentlicher Durchbruch in der Krebstherapie gelang mit der Einführung von Medikamenten, sogenannter Checkpoint-Inhibitoren, die bestimmte Ausweichmechanismen der Tumorzellen aufheben können. Allerdings ist diese Therapieform nicht bei allen Patienten wirksam. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Univ.-Prof. Dr. Wolfram Ruf, wissenschaftlicher Direktor des Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin Mainz (CTH), und die Juniorgruppenleiterin Dr. Claudine Graf haben nun neue Erkenntnisse in der Krebsforschung erzielt: Sie entdeckten im Mausmodell einen bislang unbekannten Einflussmechanismus der Blutgerinnung auf die Anti-Tumor-Immunreaktion des Körpers.

Die bisherigen Erkenntnisse der Gerinnungsforschung bilden die Basis für den aktuellen Forschungserfolg des CTH und seinen wissenschaftlichen Partnern: Bekannt ist, dass bösartige Zellen das Gerinnungssystem aktivieren. Das führt dazu, dass sich im Körper von Krebspatienten häufiger Blutgerinnsel (Thrombosen) ausbilden. Zugleich ermöglicht das derart aktivierte Gerinnungssystem die Metastasierung von Tumorzellen. Darüber hinaus leistet das Gerinnungssystem einen wesentlichen Beitrag zur angeborenen Immunreaktion: Es verhindert, dass sich die Entzündungsreaktionen ausbreiten und es unterstützt die Wundheilung. Die neuen Untersuchungen der Mainzer Wissenschaftler zeigen nun, dass diese Funktion des Gerinnungssystems schon früh von

Tumoren ausgenutzt wird, um eine effiziente Immunreaktion und damit die Eliminierung von Tumorzellen zu verhindern. Wie die Forscherinnen und Forscher zudem in ihrer Publikation nachweisen, lässt sich die Immunreaktion gegen den Tumor mit bestimmten oralen Antikoagulantien, d.h. Medikamenten zur Blutverdünnung, wiederherstellen.

„Die Medikamente zur Blutverdünnung verstärken im Mausmodell die Wirksamkeit von Check-point-Inhibitoren“, so Dr. Claudine Graf. „Wir haben damit eine mögliche neue Therapieoption zur Verbesserung der Immuntherapie bei Malignomen gefunden, die in Zukunft eventuell auch beim Menschen Anwendung finden könnte – für die translationale Forschung wäre das ein großer Schritt.“

H-Juniorgruppenleiterin Dr. Claudine Graf hat in Zusammenarbeit mit Professor Ruf und weiteren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Universitätsmedizin Mainz und in den USA nachgewiesen, dass Zellen des angeborenen Immunsystems, insbesondere die im Tumor befindlichen Makrophagen, sogenannte Fresszellen, den Gerinnungsfaktor X (FXa) produzieren. Dieser leistet einen wesentlichen Beitrag zur immunsuppressiven Wirkung. Wird der von den Tumorfresszellen gebildete Gerinnungsfaktor FXa durch den Einsatz von direkten sogenannten FXa-Inhibitoren gehemmt, lassen sich folgende drei Effekte erzielen: Erstens verlangsamt sich das Tumorwachstum, zweitens bilden sich weniger Metastasen und drittens entstehen mehr und aktivere Immunzellen, die Tumorzellen angreifen.

Weitere Informationen:

Originalpublikationen:

Myeloid cell-synthesized coagulation factor X dampens antitumor immunity;
Claudine Graf, Petra Wilgenbus, Sven Pagel, Jennifer Pott, Federico Marini, Sabine Reyda, Maki Kitano, Stephan Macher-Göppinger, Hartmut Weiler and Wolfram Ruf;
Science Immunology 20 Sep 2019: Vol. 4, Issue 39, eaaw8405; DOI: 10.1126/sciimmunol.aaw8405
Link: doi.org/10.1126/sciimmunol.aaw8405

Über das CTH

Das integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) der Universitätsmedizin Mainz erforscht Thrombose- und Blutgerinnungserkrankungen und hat das Ziel, deren Behandlung zu verbessern. Dabei setzt das CTH auf translationale Forschung, also die Umsetzung von Erkenntnissen aus der experimentellen Grundlagenforschung in die klinische Anwendung. Mit seinem Nachwuchsprogramm bietet das CTH darüber hinaus attraktive Karrierewege für junge Nachwuchskräfte an der Schnittstelle von Wissenschaft und Klinik. Das CTH ist eines von insgesamt acht Modellzentren, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des nationalen Programms „Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)“ gefördert werden.

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. Rund 3.400 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz ausgebildet. Mit rund 8.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universitätsmedizin zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de.