

Neue Moleküle gegen hartnäckige Tumore

Forschende aus Basel und Cambridge haben kleine Moleküle entwickelt, die Immuntherapien gegen Krebs effizienter machen könnten. Dabei wirken sie gleich doppelt: Sie bestärken Fresszellen darin, Krebszellen zu verschlingen, und verändern das umliegende Gewebe so, dass es Immunangriffe gegen den Tumor weniger stark ausbremst.

Angelika Jacobs

«Kalte Tumore»: So nennen Fachleute Krebsgeschwüre, die sich so gut gegen Angriffe des Immunsystems abschirmen, dass Therapien oft nur schlecht wirken. Um sie dennoch effizient zu behandeln, braucht es neue Ansätze.

Die Forschung richtet den Blick deshalb vermehrt auf das Gewebe rund um den Tumor. Denn der Krebs verändert seine Umgebung zu seinen Gunsten. Eine Schlüsselrolle spielt dabei das Molekül PD-L1: Es wirkt wie ein Stopp-Signal für die T-Zellen des Immunsystems und hält sie davon ab, den Tumor anzugreifen.

«Aber nicht nur die Krebszellen selbst tragen PD-L1, sondern auch bestimmte Immunzellen im Tumorumfeld, sogenannte Makrophagen oder Fresszellen,», so Prof. Dr. Gregor Hutter von der Universität Basel und dem Universitätsspital Basel. «Der Krebs stellt diese Immunzellen quasi in seine eigenen Dienste, um T-Zell-Angriffe lahmzulegen.»

«Bei Immuntherapien lag der Fokus bisher fast ausschliesslich auf T-Zellen», ergänzt Prof. Dr. Gonçalo Bernardes von der University of Cambridge. «Die myeloiden Zellen, die in den meisten soliden Tumoren dominieren, waren dabei ein fehlendes Puzzleteil. Unsere Arbeit zeigt, dass sich diese Zellen so umprogrammieren lassen, dass sie den Tumor angreifen, statt ihn zu schützen.»

Ein Verbindungskabel mit «Fress»-Signal<

Die Forschungsteams von Bernardes und Hutter stellen nun kleine Moleküle vor, die die Makrophagen in der direkten Umgebung des Tumors zum Angriff auf Krebszellen anregen. Gleichzeitig schwächen sie die Verteidigung des Tumors gegen Immunangriffe. Davon berichtet das Forschungsteam im Fachjournal «Cancer Research».

Die sogenannten «Phagocytic Synapse Enhancers», oder kurz «PSE», wirken wie ein ausgeklügeltes Verbindungskabel mit Zusatzfunktion. Sie koppeln Fresszellen direkt an Krebszellen und regen sie dazu an, diese aufzunehmen und abzubauen.

Die PSE-Moleküle besitzen dafür zwei funktionelle Enden: Das eine dockt an das besagte PD-L1 an, das andere Ende besteht aus dem Molekül Tuftsin, das an Fresszellen bindet und sie aktiviert. «Wir schlagen also eine molekulare Brücke zwischen den Tumorzellen und den Makrophagen und geben letzteren das Startsignal, zuzuschlagen», erklärt Dr. Valerio Sabatino, Erstautor der Studie und wissenschaftlicher Mitarbeiter von Gregor Hutter. Sabatino führte die Studie in Cambridge und Basel mit Unterstützung eines Postdoc-Mobility-Grants des Schweizerischen Nationalfonds durch.

Tumorumfeld wendet sich gegen den Krebs

Zusätzlich regen die PSE-Moleküle die Makrophagen dazu an, das PD-L1 von ihrer eigenen Oberfläche aufzunehmen und abzubauen. Damit schwächen sie das Stopp-Signal, das T-Zell-Angriffe bremst. «Wir programmieren damit das Tumorumfeld von tumorfreundlich zu tumorfeindlich um», erklärt Valerio Sabatino.

Die Forschenden testeten ihren Ansatz in Zellkulturen sowie in Zebrafisch- und Mausmodellen verschiedener Tumorarten. Besonders eine weiterentwickelte Variante der PSE mit längerer Verweildauer im Körper bremste das Tumorwachstum stärker als die Vergleichsbehandlungen und verlängerte das Überleben.

Anpassbares System

Die PSE könnten als modulares System dienen, wie das Team in der Studie aufzeigt: Einzelne Bausteine lassen sich austauschen, um die Moleküle auf unterschiedliche Tumorarten oder Zielstrukturen zuzuschneiden.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wollen die PSE nun für eine mögliche klinische Anwendung weiterentwickeln. «Unsere langfristige Vision ist es, sogenannte CAR-T-Zellen für Krebstherapien so zu designen, dass sie nicht nur den Tumor gezielt angreifen, sondern dort auch die PSE-Moleküle ausschütten, um die Makrophagen ebenfalls zum Angriff zu bewegen», so Gregor Hutter. Bis die PSE in klinischen Studien getestet werden können, sind jedoch noch zahlreiche Untersuchungen nötig.

Originalpublikation

Valerio Sabatino et al.

[Bifunctional Phagocytic Synapse Enhancers Remodel the Tumor Microenvironment to Overcome Immunosuppression](#)

Cancer Research (2026), doi: 10.1158/0008-5472.CAN-25-5578