

Peptiderkennung erzeugt bessere Krebskiller

Natürliche Killerzellen sind Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems.

Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums fanden nun heraus, dass einige dieser Zellen in der Lage sind, spezifische Strukturen auf der Oberfläche von Krebszellen zu unterscheiden. Diese Fähigkeit hatte man bislang nur Zellen des erworbenen Immunsystems zugeschrieben. Natürliche Killerzellen lassen sich dadurch möglicherweise für den gezielten Einsatz gegen Krebszellen optimieren.

Zur Abwehr von Krankheitserregern, aber auch um entartete Zellen zu eliminieren, stehen dem menschlichen Immunsystem verschiedene Abwehrzellen zur Verfügung. Einige Immunzellen fressen die eingedrungenen Erreger buchstäblich auf, andere geben aggressive Stoffe ab, die infizierte Körperzellen und Krebszellen abtöten. Auch die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) gehen auf diese Weise gegen Eindringlinge vor.

Ob eine Zelle infiziert oder entartet ist, erkennen einige Zellen des Immunsystems an Eiweißbruchstücken, sogenannten Peptiden, die kranke Zellen auf ihrer Oberfläche präsentieren. Als „Präsentierteller“ dienen dabei HLA-Moleküle (Human Leukocyte Antigen). „Lange ging man davon aus, dass NK-Zellen diese Peptide nicht so spezifisch voneinander unterscheiden können wie zum Beispiel T-Lymphozyten“, berichtet Alexander Rölle vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Doch Rölle und seine Kollegen aus den DKFZ-Arbeitsgruppen von Frank Momburg und Dirk Jäger entdeckten: Es gibt auch eine Gruppe von NK-Zellen, die in der Lage sind, an HLA-Moleküle gebundene Peptide hochspezifisch zu unterscheiden – selbst wenn sich diese nur in einer einzigen Aminosäure voneinander unterscheiden. Für die Wissenschaftler war diese Entdeckung eine Überraschung: „Die Unterscheidung von Peptidantigenen wird klassischerweise Abwehrzellen des erworbenen Immunsystems zugeschrieben. NK-Zellen werden dagegen zum angeborenen Immunsystem gerechnet“, erklärt Rölle.

Beim Immunsystem unterscheidet man zwischen der angeborenen und der erworbenen Abwehr. Das evolutionär ältere, angeborene Immunsystem stellt die erste Verteidigungslinie des Körpers dar. Es reagiert innerhalb weniger Minuten auf eindringende Krankheitserreger oder Krebszellen. Das erworbene Immunsystem bildet die zweite Abwehrlinie und ist erst nach ihrer Aktivierung einsatzbereit. Es ist in der Lage, spezifische Strukturen der Angreifer oder entarteter Zellen zu erkennen, und kann noch gezieltere zelluläre Abwehrmechanismen in Gang setzen.

Aus der Entdeckung der DKFZ-Forscher, dass auch bestimmte NK-Zellen solche Strukturen spezifisch erkennen können, lassen sich möglicherweise neue Ansätze für Immuntherapien gegen Krebserkrankungen ableiten. „Die Erkennung verschiedener Peptidantigene verändert die Funktion der NK-Zellen“, berichtet Rölle. „Sie sind dann besser in der Lage, Krebszellen zu zerstören, die von speziellen Antikörpern bedeckt sind.“

Rölle und seine Kollegen brachten NK-Zellen im Labor über mehrere Tage mit einem bestimmten, an HLA gebundenen Peptidantigen zusammen. Anschließend reagierten die NK-Zellen viel stärker auf Krebszellen, auf deren Oberfläche sich Antikörper befanden. Es finde offenbar eine Art „Konditionierung“ statt, so Rölle, die die NK-Zellen zu besseren „Killern“ macht, wenn gleichzeitig Antikörper an die Zielzelle gebunden sind.

Bereits heute gibt es Immuntherapien, bei denen den Patienten körpereigene Abwehrzellen entnommen, im Labor vermehrt und optimiert und anschließend zurückgegeben werden. Bislang werden die Abwehrzellen mithilfe regulatorischer Proteine, den Zytokinen, optimiert. Hier könnte die „Konditionierung“ mit Peptidantigenen eine weitere Option sein: „Die Optimierung von NK-Zellen mithilfe von Peptidantigenen könnte in Kombination mit bereits zugelassenen Antikörperpräparaten noch wirkungsvollere Krebstherapien ermöglichen“, so Rölle.

Alexander Rölle, Marten Meyer, Silvia Calderazzo, Dirk Jäger und Frank Momburg. Distinct HLA-E peptide complexes modify antibody-driven effector functions of adaptive NK cells. Cell Reports 2017
DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.069