

Potentielle Stellschraube für Krebs-Immuntherapie identifiziert

Immuntherapien haben in den letzten Jahren im Kampf gegen Krebs beeindruckende Erfolge erzielen können. Allerdings spricht nur ein Teil der Tumoren auf die bislang verfügbaren Therapien an und oft nur für einen begrenzten Zeitraum. Ein Ziel der Forschung ist es daher, den Werkzeugkasten der Immuntherapien zu erweitern. Wissenschaftler am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), der Hochschulmedizin Dresden und des Deutschen Krebsforschungszentrums ([DKFZ](#)) haben nun in einem breit angelegten [Gen-Screening](#) eine mögliche Stellschraube für eine schlagkräftige Immunantwort des Körpers gegen Krebs identifiziert.

Die Hemmung des Gens MLLT6 könnte künftig die Basis für neue Immuntherapien bilden. Die Ergebnisse ihrer Arbeit veröffentlichten die Wissenschaftler im Magazin EMBO reports.

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums ([DKFZ](#)), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden und des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR).

Im menschlichen Körper entarten regelmäßig Zellen, die im Normalfall durch das [Immunsystem](#) frühzeitig erkannt und eliminiert werden. Nur wenn es Zellen gelingt, diesen körpereigenen Schutzvorkehrungen zu entgehen, können sie zu einem [Tumor](#) heranwachsen. Moderne Immuntherapien setzen darauf, diese Ausweichmechanismen von Krebszellen zu unterbinden. Wissenschaftler am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), der Hochschulmedizin Dresden und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) konnten nun in einer breit angelegten Untersuchung von über 1.500 Genen erstmals zeigen, dass die Aktivität des Gens MLLT6 eine wichtige Rolle für eine erfolgreiche Immunantwort des Körpers gegen Krebs spielen könnte. „In Zellexperimenten führte das Abschalten des Gens MLLT6 dazu, dass Tumorzellen wieder durch Immunzellen angegriffen und vernichtet wurden. Ob sich dieser Effekt irgendwann in Therapien am Patienten übersetzen lässt, müssen nun weitere Untersuchungen zeigen“, sagt der Leiter der Studie Dr. Mirko Theis vom NCT/UCC und von der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus Dresden.

Zur Identifikation von MLLT6 als wichtiger Einflussgröße für die Immunantwort nutzten die Forscher die „[Gen-Schere](#)“ CRISPR-Cas9: Mit ihrer Hilfe deaktivierten sie in menschlichen Dickdarmkrebs-Zellen pro [Zelle](#) jeweils eines von über 1.500 untersuchten Genen. Anschließend vermehrten sie die veränderten Zellen und untersuchten, bei welchen Zellen die Ausprägung des Oberflächen-Moleküls PD-L1 deutlich zurückgegangen war. PD-L1 bremst wichtige Immunzellen, so genannte zytotoxische T-Zellen, aus und wird von vielen Krebszellen vermehrt gebildet. Zellen mit ausgeschaltetem MLLT6-Gen bildeten deutlich weniger PD-L1.

Anschließend kultivierten die Forscher unbehandelte Tumorzellen und Tumorzellen mit ausgeschaltetem MLLT6-Gen gemeinsam mit zytotoxischen T-Zellen. Dabei zeigte sich, dass die Immunzellen die genetisch veränderten Krebszellen attackierten und vernichteten, während die unbehandelten Tumorzellen überlebten. In weiteren Experimenten konnten die Forscher belegen, dass die De-Aktivierung des Gens MLLT6 über die Hemmung des PD-L1-Signalwegs hinaus weitere für eine effektive Immunantwort wichtige Faktoren beeinflusst.

Bereits vorhandene Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Gen MLLT6 für die Abläufe in gesunden Zellen keine essentielle Rolle spielt. „Dies lässt vermuten, dass eine mögliche therapeutische Hemmung von MLLT6 mit geringen Nebenwirkungen verbunden sein könnte. Der Weg von der Grundlagenforschung hin zu einer möglichen klinischen Anwendung in der Krebs-[Immuntherapie](#) ist jedoch noch weit, mit vielen Unwägbarkeiten verbunden und braucht auch bei erfolgreichem Verlauf viele Jahre“, erklärt Prof. Frank Buchholz, Co-Autor und Leiter der Abteilung Medizinische Systembiologie der TU Dresden. Im nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler die Rolle von MLLT6 anhand komplexerer Zellmodelle weiter erforschen.

Veröffentlichung:

Sandeep Sreevalsan, Marietta Döring, Maciej Paszkowski-Rogacz, Melanie Brux, Carolina Blanck, Marten Meyer, Frank Momburg, Frank Buchholz, Mirko Theis: MLLT6 maintains PD-L1 expression and mediates [tumor](#) immune resistance. EMBO Rep (2020) e50155; <https://doi.org/10.15252/embr.202050155>

NCT/UCC Dresden

Dresden ist seit 2015 neben Heidelberg der zweite Standort des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT). Das Dresdner Zentrum ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden und des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR).

Das NCT hat es sich zur Aufgabe gemacht, Forschung und [Krankenversorgung](#) so eng wie möglich zu verknüpfen. Damit können Krebspatienten in Dresden und Heidelberg auf dem jeweils neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse behandelt werden. Gleichzeitig erhalten die Wissenschaftler durch die Nähe von Labor und Klinik wichtige Impulse für ihre praxisnahe Forschung. Gemeinsamer Anspruch beider Standorte ist es, das NCT zu einem internationalen Spitzenzentrum der patientennahen Krebsforschung zu entwickeln. Das Dresdner Zentrum baut auf den Strukturen des Universitäts KrebsCentrums Dresden (UCC) auf, das 2003 als eines der ersten Comprehensive Cancer Center (CCC) in Deutschland gegründet wurde. Seit 2007 wurde das UCC von der Deutschen Krebshilfe e.V. ([DKH](#)) kontinuierlich als „Onkologisches Spitzenzentrum“ ausgezeichnet.

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Das 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.

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden bietet medizinische Betreuung auf höchstem Versorgungsniveau. Als Krankenhaus der Maximalversorgung deckt es das gesamte Spektrum der modernen Medizin ab. Das Universitätsklinikum vereint 26 Kliniken und Polikliniken, vier Institute und 17 interdisziplinäre Zentren, die eng mit den klinischen und theoretischen Instituten der Medizinischen Fakultät zusammenarbeiten. Mit 1.410 Betten und 201 Plätzen für die tagesklinische Behandlung von Patienten ist das Dresdner Uniklinikum das größte Krankenhaus der Stadt und zugleich das einzige Krankenhaus der Maximalversorgung in Ostsachsen. Rund 1.060 Ärzte decken das gesamte Spektrum der modernen Medizin ab. 2.059 Schwestern und Pfleger kümmern sich um das Wohl der Patienten. Wichtige Behandlungsschwerpunkte des Uniklinikums sind die Versorgung von Patienten, die an Krebs, an Stoffwechsel- und an neurodegenerativen Erkrankungen leiden. Deutschlands größter Krankenhausvergleich des Nachrichtenmagazins „Focus“ bescheinigt dem Universitätsklinikum Carl Gustav Dresden eine hervorragende Behandlungsqualität. Die Dresdner Hochschulmedizin belegt deshalb Platz vier im deutschlandweiten Ranking.

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

Die Hochschulmedizin Dresden, bestehend aus der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus und dem gleichnamigen Universitätsklinikum, hat sich in der Forschung auf die Bereiche [Onkologie](#), metabolische sowie neurologische und psychiatrische Erkrankungen spezialisiert. Bei diesen Schwerpunkten sind übergreifend die Themenkomplexe Degeneration und [Regeneration](#), Imaging und Technologieentwicklung, [Immunologie](#) und Inflammation sowie [Prävention](#) und Versorgungsforschung von besonderem Interesse. Internationaler Austausch ist Voraussetzung für Spitzenforschung – die Hochschulmedizin Dresden lebt diesen Gedanken mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus 73 Nationen sowie zahlreichen Kooperationen mit Forschern und Teams in aller Welt.

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR)

Das Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR) forscht auf den Gebieten Energie, Gesundheit und Materie. Folgende Fragestellungen stehen hierbei im Fokus:

- Wie nutzt man Energie und Ressourcen effizient, sicher und nachhaltig?
- Wie können Krebserkrankungen besser visualisiert, charakterisiert und wirksam behandelt werden?
- Wie verhalten sich Materie und Materialien unter dem Einfluss hoher Felder und in kleinsten Dimensionen?

Zur Beantwortung dieser wissenschaftlichen Fragen betreibt das HZDR große Infrastrukturen, die auch von externen Messgästen genutzt werden: Ionenstrahlzentrum, Hochfeld-Magnetlabor Dresden und ELBE-Zentrum für Hochleistungs-Strahlenquellen.

Das HZDR ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, hat sechs Standorte (Dresden, Freiberg, Görlitz, Grenoble, Leipzig, Schenefeld bei Hamburg) und beschäftigt knapp 1.200 Mitarbeiter – davon etwa 500 Wissenschaftler inklusive 170 Doktoranden.