

## Tumorzellen sind oftmals Meister der Tarnung

**Zum Weltkrebstag am 4. Februar: Bösartige Tumore tarnen sich vor dem Immunsystem, um ungestört wachsen zu können. Neue Krebstherapien - die sogenannten Immuntherapien - ermöglichen es, diese Tarnmechanismen zu umgehen und Tumorzellen für das Immunsystem wieder sichtbar zu machen. Onkologe Prof. Dr. Sascha Dietrich stellt zum Weltkrebstag die vielversprechendsten Verfahren der Immuntherapie vor.**

*Düsseldorf(ukd/joe).* „Ein Tumor hat viele Wege, sich unsichtbar zu machen.“, sagt Prof. Dr. Sascha Dietrich, Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD). „Wir finden zunehmend heraus, wie diese Tarnung funktioniert, und arbeiten daran, die Tumorzelle wieder sichtbar zu machen.“ Heißt: Sichtbar für das eigene Immunsystem. Denn die Sichtbarkeit ist eine Grundvoraussetzung dafür, dass körpereigene Abwehrzellen die Möglichkeit haben, gegen Krebszellen vorzugehen.

Die bisherige Standard-Krebstherapie ist die Chemotherapie. Sie ist auf die sehr aktiven Tumorzellen ausgerichtet und vernichtet diese im besten Fall im gesamten Körper. Allerdings reichen die Möglichkeiten einer Chemotherapie nicht aus, einen Angriff allein auf Tumorzellen zu führen. Es werden immer auch bestimmte gesunde Zellen in Mitleidenschaft gezogen, was zu Nebenwirkungen führt.

„Das Immunsystem ist ein starker Partner, wenn es darum geht, sehr zielgerichtet gegen den Krebs zu kämpfen“, so Prof. Dietrich. Forscher in aller Welt - auch am UKD - arbeiten deshalb daran, Ansatzpunkte für die Krebsbehandlung zu finden und Therapien zu entwickeln, die sich auf die natürlichen Abwehrkräfte stützen. Gesucht sind die speziellen Eigenschaften von Tumorzellen als Identifikationsmerkmal, über die sichergestellt werden kann, dass eine Behandlung nur dort wirkt, wo sie wirken soll.

Einer dieser Ansatzpunkte sind die **Immun-Checkpoints**. Immunzellen (T-Zellen) prüfen mit Hilfe von Rezeptoren auf ihrer Oberfläche nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, inwieweit eine andere Zelle als gesunde körpereigene oder bedrohliche erkrankte Zelle eingestuft werden muss. Dieser Mechanismus sorgt im Normalzustand dafür, dass natürliche Abwehrmaßnahmen - wie zum Beispiel Entzündungen - sich nicht unkontrolliert auf körpereigenes Gewebe auswirken. Krebszellen machen sich dieses Prinzip zunutze und haben oftmals die Fähigkeit entwickelt, sich als harmlose Zelle zu tarnen. Sie entgehen damit dem Zugriff durch das Immunsystem. Mit Hilfe von sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Inhibitor = Hemmer) wird die Fähigkeit der Immunzellen abgesenkt, Entwarnungssignale der Krebszellen zu empfangen. In der Folge gehen Abwehrzellen gegen die Tumorzellen vor.

Die **CAR-T-Zell-Therapie** stärkt ebenfalls das Immunsystem, setzt aber großflächiger an. Der Patientin oder dem Patienten wird Blut entnommen. Daraus werden T-Zellen isoliert und gentechnisch so aufbereitet, dass sogenannte CAR-T-Zellen entstehen. Diese sind an ihrer Oberfläche so verändert, dass sie über verbesserte Rezeptoren Tumorzellen optimaler erkennen und bekämpfen können. Die modifizierten CAR-T-Zellen werden individuell hergestellt und dem erkrankten Menschen über eine Infusion verabreicht.

In den beiden bisher genannten Verfahren gibt es nur Zulassungen für bestimmte

Krebserkrankungen. Bei der CAR-T-Zell-Therapie müssen die Tumorzellen darüber hinaus über bestimmte Eigenschaften verfügen, damit eine gute Wirksamkeit gewährleistet ist.

Die größten Fortschritte gibt es aktuell im Bereich der sogenannten **bispezifischen Antikörper**, die künstlich im Labor hergestellt werden. Sobald sie der Patientin oder dem Patienten verabreicht worden sind, beginnen sie damit, sowohl an Immunzellen als auch an Tumorzellen anzukoppeln. Sie bringen damit die beiden „Gegner“ in räumliche Nähe. Allein dadurch wird das Immunsystem insgesamt aktiviert und erkennt die Krebszellen deutlich besser. Auch für den Einsatz bispezifischer Antikörper gilt, dass diese zielgerichtete Therapie nicht aktuell noch nicht flächendeckend bei allen Krebsarten zum Einsatz kommen kann. „Es ist aber davon auszugehen, dass die vielen Forschungsaktivitäten zu diesem Thema dazu führen, dass die Anwendungsgebiete immer größer werden“, so die Einschätzung von Prof. Dietrich.

Im Mittelpunkt bisheriger Forschungsbemühungen zu Immuntherapien standen schwerpunktmäßig die Eigenschaften von Tumorzellen und deren Fertigkeiten, sich dem Zugriff durch das Immunsystem zu entziehen. „Dass das Immunsystem im Tumor nicht funktioniert, kann aber auch an den dort anzutreffenden Immunzellen liegen“, sagt Prof. Dr. Sascha Dietrich. Hier setzt ein aktuelles Forschungsprojekt der Uniklinik Düsseldorf an, das sich mit malignen Lymphomen (Lymphdrüsenkrebs) beschäftigt. Mittels modernster Verfahren, die es ermöglichen viele Tausende Eigenschaften einzelner Immunzellen zu bestimmen – der sogenannten Einzelzellsequenzierung – haben Forscher um Prof. Dr. Sascha Dietrich zeigen können, wie der Tumor Immunzellen verändert. Diese Forschungsarbeiten ermöglichen es einerseits neue Immuntherapien zu entwickeln und andererseits Vorhersagemodelle zu entwickeln welche Patienten auf welche Immuntherapien am besten ansprechen.

Ergänzende Informationen im Preprint:

**Multimodal and spatially resolved profiling identifies distinct patterns of T-cell infiltration in nodal B-cell lymphoma entities**

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.11.04.514366v3.full>

Video:

**Immuntherapien gegen Krebs: eine Revolution?**

Interview mit Prof. Dr. Sascha Dietrich, Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf

<https://youtu.be/2JM8vqCr4Dg>