

Wie Hautkrebszellen dem Immunsystem entkommen

Mainzer Immunologen berichten in „Nature Immunology“ über neuen Mechanismus der Immunevasion

Einen neuen Signalweg, wie Hautkrebszellen sich dem Angriff des Immunsystems entziehen können, haben Mainzer Wissenschaftler um Dr. Toszka Bohn, Dr. Steffen Rapp und Univ.-Prof. Dr. Tobias Bopp entdeckt. Im Tiermodell und durch Analyse menschlicher Gewebeproben konnten sie dabei die maßgebliche Rolle eines bestimmten Proteins mit dem Namen ICER nachweisen und zeigen, dass bei Abwesenheit von ICER der Tumor langsamer wächst. Die renommierte Zeitschrift „Nature Immunology“ berichtet hierüber in ihrer Online-Ausgabe vom 5. November.

Im Laufe der Evolution hat das Immunsystem effektive Mechanismen entwickelt, um von „außen“ in den Körper eingedrungene Krankheitserreger zu erkennen und zu beseitigen, bevor diese einen erheblichen Schaden anrichten können. Jedoch drohen dem Körper auch Gefahren von „innen“, beispielsweise durch veränderte Zellen, aus denen sich letztlich ein Tumor entwickeln kann. Aber wie schaffen es diese entarteten Zellen einer Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen? Einen solchen Vorgang bezeichnen Wissenschaftler als Immunevasionsmechanismus. Die Aufdeckung dieser Mechanismen ist für die Entwicklung neuer immuntherapeutischer Ansätze in der Krebstherapie essentiell.

„In unserer Publikation konnten wir einen bisher unbekannten, von schwarzem Hautkrebs (Melanom) genutzten Immunevasionsmechanismus aufdecken“, erläutert Dr. Toszka Bohn, Wissenschaftlerin am Institut für Immunologie der Universitätsmedizin Mainz. Krebszellen sind unter anderem durch ein sehr schnelles Wachstum gekennzeichnet. Hierfür benötigen die Tumorzellen viel Energie, die sie durch einen hohen Stoffwechselumsatz gewinnen. „Wir konnten zeigen, dass vor allem Melanome eine sehr hohe Stoffwechselrate besitzen, wodurch es zu einer starken Ansäuerung der Tumorumgebung kommt“, ergänzt Univ.-Prof. Dr. Tobias Bopp, Co-Autor und Sprecher des Forschungszentrums für Immuntherapie (FZI). Dieses saure Mikromilieu des Tumors wiederum führt dazu, dass sich bestimmte Immunzellen, so genannte Makrophagen, die in den Tumor eingewandert sind, zu einem spezifischen Subtyp anti-inflammatorischer Makrophagen, den M2-Makrophagen, entwickeln.

Normalerweise beteiligen sich M2-Makrophagen an Wundheilungsprozessen und am Wiederaufbau verletzten Gewebes. Diese Eigenschaften kommen jetzt jedoch dem Tumor zugute, wodurch dieser weiter wachsen kann. Durch genauere Analyse des Mechanismus konnten die Forscher zeigen, dass an der Makrophagen-Entwicklung hin zum M2-Subtyp ein bestimmtes Protein, der „inducible cAMP early repressor“ (ICER), maßgeblich beteiligt ist. „Im Tiermodell konnten wir weiter nachweisen, dass sich die Immunantwort auf Tumoren verbessert bzw. das Wachstum von Krebs verlangsamt, wenn wir ICER eliminieren oder den dazu-gehörigen Signalweg unterbrechen“, sagt Toszka Bohn. „Parallele Untersuchungen an menschlichen Gewebeproben unterstreichen dabei die klinische Relevanz unserer Erkenntnisse.“

Das Protein ICER, an dem die Mainzer Wissenschaftler forschen, steht im Mittelpunkt eines von 18 Teilprojekten des in diesem Jahr gestarteten neuen SFB 1292 „Gezielte Beeinflussung von

konvergierenden Mechanismen ineffizienter Immunität bei Tumorerkrankungen und chronischen Infektionen“. „Der in dieser Arbeit identifizierte Mechanismus liefert neue Erkenntnisse hinsichtlich der Behinderung des Immunsystems bei der Bekämpfung von Tumoren und bietet so eine Basis zur Entwicklung neuer Therapieansätze“, erläutert Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild, Sprecher des SFB 1292. Ziel des SFB ist es aufbauend auf den gewonnenen Erkenntnissen neue personalisierte Immuntherapien für die Behandlung sowohl von Tumoren als auch von chronischen Infektionen zu entwickeln.

Originalpublikation:

Toszka Bohn, Steffen Rapp, Natascha Luther, Matthias Klein, Till-Julius Bruehl, Nobuhiko Kojima, Pamela Aranda Lopez, Jennifer Hahlbrock, Sabine Muth, Shogo Endo, Stefanie Pektor, Almut Brand, Kathrin Renner, Vanessa Popp, Katharina Gerlach, Dennis Vogel, Christina Lueckel, Danielle Arnold-Schild, Jacques Pouyssegur, Marina Kreutz, Magdalena Huber, Jochem Koenig, Benno Weigmann, Hans-Christian Probst, Esther von Stebut, Christian Becker, Hansjoerg Schild, Edgar Schmitt and Tobias Bopp: Tumor immuno-evasion via acidosis-dependent induction of regulatory tumor-associated macrophages, Nature Immunology, Advance Online Publication (AOP):

<http://dx.doi.org/10.1038/s41590-018-0226-8>

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 7.800 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