

## Wie Immunzellen der Erschöpfung entgehen

### **T-Zell-Untergruppe entscheidend für Immuntherapie**

Ein Forschungsteam hat eine neue Untergruppe von Immunzellen entdeckt, die eine bedeutende Rolle für die Immunantwort bei chronischen Infektionen und Krebs spielen. Diese T-Zell-Population ist auch entscheidend für Immuntherapien, die Checkpoint-Inhibitoren nutzen. Die Entdeckung könnte eine Erklärung dafür liefern, warum die Immuntherapie bei manchen Menschen keine Wirkung zeigt, und zur Entwicklung effektiverer Therapien für Krebserkrankungen und schwere Virusinfektionen führen.

Es ist bereits seit langem bekannt, dass schwere Erkrankungen das Immunsystem schädigen können. Dieses als Immunerschöpfung bekannte Phänomen wird häufig bei Krebspatientinnen und -patienten oder Menschen mit chronischen Virusinfektionen wie HIV oder Hepatitis beobachtet. Beeinträchtigt ist dann in erster Linie die Immunzellpopulation der sogenannten zytotoxischen T-Zellen, die bei der Eliminierung von Krebszellen beziehungsweise von Zellen, die mit einem Virus infiziert sind, von entscheidender Bedeutung sind.

Jetzt hat ein Forschungsteam um Dr. Veit Buchholz vom [Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene](#) an der Technischen Universität München (TUM), und Prof. Axel Kallies vom Peter Doherty Institute for Infection and Immunity der Universität Melbourne eine neuartige Zellpopulation identifiziert, die für die Bewältigung der Immunerschöpfung und Aufrechterhaltung langfristiger T-Zell-Reaktionen bei chronischen Virusinfektionen maßgeblich ist.

### **Wichtige Ergebnisse aus früheren Studien**

In früheren Studien hatte die [Arbeitsgruppe von Veit Buchholz](#) herausgefunden, dass bestimmte Untergruppen von Gedächtnis-T-Zellen genau wie Stammzellen über die Fähigkeit verfügen, sich selbst zu erneuern. Die Forscher verfolgten hierfür in vivo Immunantworten einzelner T-Zellen. In ähnlichen Studien hatte das Team um Prof. Kallies gezeigt, dass nicht bei allen T-Zellen während chronischer Erkrankungen eine Erschöpfung und ein Funktionsverlust auftritt. Sogenannte Vorläufer erschöpfter T-Zellen, die T<sub>pe</sub>-Zellen, konnten ihre Funktion über einen langen Zeitraum beibehalten.

### **„Ein Jungbrunnen für die T-Zell-Immunität“**

Die nun in der Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlichte neue Studie kombinierte die einzigartige Kompetenz beider Labore, erläutert Dr. Carlson Tsui aus dem Melbournen Team, einer der Erstautoren. Die Arbeit konzentrierte sich auf eine sehr spezielle Untergruppe von T<sub>pe</sub>-Zellen mit dieser stammzellenartigen Funktion. „Diese Zellen sind wie ein Jungbrunnen für die T-Zell-Immunität und ermöglichen es erschöpften T-Zellen, sich zu erneuern und ihre Funktion beizubehalten“, erklärt Dr. Lorenz Kretschmer aus dem Team der TUM, ebenfalls Erstautor der Studie.

### **Stammzellartige erschöpfte T-Zellen**

„Der Erfolg oder Misserfolg der Immuntherapie bei Krebs und chronischen Infektionen hängt von

der Qualität der T-Zell-Reaktion ab. Wir waren jetzt in der Lage, die genaue Zelluntergruppe zu bestimmen, die für die Aufrechterhaltung einer starken Immunantwort entscheidend ist“, sagt Veit Buchholz. Die Wissenschaftler schlugen vor, die neue Zelluntergruppe als „stammzellartige erschöpfte T-Zellen“ zu bezeichnen. „Diese Zellen agieren wie Stammzellen für die Killer-T-Zell-Population. Sie erneuern sich nicht nur selbst, sondern bilden auch zytotoxische T-Zellen, die virusinfizierte Zellen abtöten können“, erläutert Buchholz.

Das Team konnte außerdem das Schlüsselmolekül für die Entwicklung und Funktion dieser Zellen identifizieren. „Wir haben einen spezifischen Transkriptionsfaktor, Myb genannt, entdeckt, der die Entwicklung und Funktion dieser Zellen steuert“, sagt Prof. Kallies. „Ohne diesen Faktor bildet sich diese Zellpopulation nicht, und die T-Zellen, die auf die chronische Infektion reagieren, können nicht aufrechterhalten werden und sprechen kaum auf Checkpoint-Inhibition an.“ Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren war in den letzten Jahren eine entscheidende Innovation in der Krebstherapie. „Ohne diesen Transkriptionsfaktor versagt die Immuntherapie im Grunde genommen“, sagt Kallies.

### **Erkenntnisse könnten zu gezielteren Immuntherapien führen**

Beide Arbeitsgruppen entwickeln derzeit neue Strategien zur Nutzung dieser Zellen und hoffen, dass ihre Forschung zu besseren Immuntherapien führen wird. „Aktuell erweist sich die Immuntherapie nur bei bestimmten Krebsarten als erfolgreich und zeigt auch nicht bei allen Patientinnen und Patienten Wirkung“, sagt Kallies. „Wir hoffen, dass unsere Erkenntnisse über die Mechanismen der T-Zell-Stärkung die Entwicklung noch gezielterer Immuntherapien zur Behandlung chronischer Virus- und Krebserkrankungen ermöglichen werden.“

### **Publikationen:**

C. Tsui, L. Kretschmer, S. Rapelius, S. S. Gabriel, D. Chisanga, K. Knöpper, D. T. Utzschneider, S. Nüssing, Y. Liao, T. Mason, S. Valle Torres, S. A. Wilcox, K. Kanev, S. Jarosch, J. Leube, S. L. Nutt, D. Zehn, I. Parish, W. Kastenmüller, W. Shi, V. R. Buchholz, A. Kallies. [MYB orchestrates T cell exhaustion and response to checkpoint inhibition](#). Nature (2022). DOI: 10.1038/s41586-022-05105-1.

### *Frühere Arbeiten:*

Grassmann, S., Mihatsch, L., Buchholz, V. et al. [Early emergence of T central memory precursors programs clonal dominance during chronic viral infection](#). Nature Immunology (2020). DOI: 10.1038/s41590-020-00807-y

Kretschmer, L., Flossdorf, M., Mir, J. et al. [Differential expansion of T central memory precursor and effector subsets is regulated by division speed](#). Nat Commun 11, 113 (2020). DOI: 10.1038/s41467-019-13788-w

Utzschneider, D.T., Gabriel, S.S., Chisanga, D. et al. [Early precursor T cells establish and propagate T cell exhaustion in chronic infection](#). Nat Immunol 21, 1256–1266 (2020). DOI: 10.1038/s41590-020-0760-z

S.S. Gabriel, C. Tsui, D. Chisanga, F. Weber, M. Llano-León, P. M. Gubser, L. Bartholin, F. Souza-Fonseca-Guimaraes, N. D. Huntington, W. Shi, D. T. Utzschneider, A. Kallies, [Transforming growth factor- \$\beta\$ -regulated mTOR activity preserves cellular metabolism to maintain long-term T cell responses in chronic infection](#), Immunity (2021). DOI: 10.1016/j.immuni.2021.06.007.

### **Mehr Informationen:**

Die Studie wurde vom National Health and Medical Research Council, dem Europäischen Forschungsrat, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung und der Deutschen Krebshilfe finanziell unterstützt.