# Gamma-Delta-T-Zellen können aggressiven Brustkrebs bekämpfen

**Triple-negativer Brustkrebs (engl.: Triple-negative breast cancer, TNBC) ist eine besonders aggressive und tödliche Form von Brustkrebs, gegen die es nur wenige Therapieoptionen gibt. Dazu kommt, dass die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens nach Therapie besonders hoch ist. Das liegt vor allem an einem bestimmten Zelltyp, den sogenannten Brustkrebs-Stammzellen: sie lassen Tumore wachsen und wieder auftreten. Therapien, die besonders gegen diese Zellen wirksam sind, sind daher dringend notwendig. Forschende der Universität Freiburg haben herausgefunden, dass Brustkrebs-Stammzellen für das Immunsystem unsichtbar werden, wenn sie sich koordiniert differenzieren und ihren Stoffwechsel verändern.**

Der Wirkstoff Zolendronat wirkt dieser Stoffwechselveränderung entgegen und konnte die Wirkung einer Immuntherapie mit Gamma-T-Zellen gegen TNBC deutlich verbessern. Das Forschungsteam wurde durch Prof. Dr. Susana Minguet vom Exzellenzcluster CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies an der Universität Freiburg geleitet, unter Zusammenarbeit mit Dr. Jochen Maurer vom Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Dr. Mahima Swamy von der University of Dundee/Schottland und Kooperationspartner*innen am Universitätsklinikum Freiburg. Die Studie ist in der Fachzeitschrift Cancer Immunology Research, eine Zeitschrift der American Association for Cancer Research, erschienen.

## TNBC Zellen bleiben vor Gamma-T-Zellen verborgen

Gamma-Delta-T-Zellen erkennen und zerstören Zellen, die Stress-induzierte Moleküle und Phoshpoantigene produzieren – beides charakteristische Merkmale von Krebszellen. Da Gamma-Delta-T-Zellen sich von anderen Arten T-Zellen unterscheiden, werden sie als Alternative für bestehende Immunotherapien erforscht. In der aktuellen Studie untersuchten die Forschenden den Effekt der Gamma-Delta-T-Zellen auf TNBC. Dafür nutzten sie isolierte Krebszellen und ein neu entwickeltes Mausmodell, das die Krebsmerkmale aus menschlichen Patient*innen sehr genau nachbildet.

Obwohl die Gamma-Delta-T-Zellen auf isolierte Krebszellen von Patient*innen reagierten und diese abtöteten, war dieser Effekt im Mausmodell deutlich geringer. Dort veränderten sich die Krebszellen so, dass sie vom Immunsystem unentdeckt blieben, wie die Forschenden herausfanden. Unter anderem war in den Krebszellen ein bestimmter Stoffwechselweg, der Mevalonatweg, herunterreguliert. Dieser führt sonst zur Produktion von Phosphoantigenen – also Molekülen, die von Gamma-Delta-T-Zellen erkannt werden. Die Herabregulation des Mevalonatwegs findet wahrscheinlich auch in Patient*innen mit TNBC statt und führt dazu, dass Krebszellen länger vom Immunsystem unerkannt bleiben: Die Analyse von Datenbanken zeigte, dass Pathient*innen eine schlechtere Prognose haben, wenn Bestandteile des Mevalonatwegs herunterreguliert sind.

## Die Immunflucht von TNBC Zellen lässt sich verhindern

Dieser neu entdeckte Mechanismus der Immunflucht lies sich durch das Medikament Zolendronat rückgängig machen, ein Wirkstoff, der für die Behandlung von Osteoporose und Knochenmetastasen zugelassen ist. Behandelten die Forschenden die für das Immunsystem unsichtbaren Krebszellen mit Zolendronat, bekämpften die Gamma-Delta-T-Zellen sie deutlich effektiver. „Unsere Ergebnisse erklären, warum aktuelle klnische Studien mit Gamma-Delta-T-Zellen nicht die erhofften Erfolge liefern", fasst Minguet ihre Erkenntnisse zusammen. „Wir haben jetzt einen möglichen Angriffspunkt gefunden, um die Immunflucht von TNBC Zellen mit Wirkstoffen zu verhindern. Das eröffnet neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Immuntherapien gegen Triple-negativen Brustkrebs."

**Publikation:**
Katrin Raute, Juliane Strietz, Maria Alejandra Parigiani, Geoffroy Andrieux, Oliver S. Thomas, Klaus M. Kistner, Marina Zintchenko, Peter Aichele, Maike Hofmann, Houjiang Zhou, Wilfried Weber, Melanie Boerries, Mahima Swamy, Jochen Maurer, Susana Minguet (2023): Breast cancer stem cell-derived tumors escape from γδ T cell immunosurveillance in vivo by modulating γδ T cell ligands. In: Cancer Immunology Research.
https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/doi/10.1158/2326-6066.CIR-22-0296

**Pressemitteilung**

04.05.2023
Quelle: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

**Weitere Informationen**

- Universität Freiburg