Maßvolle Immunantwort kann Blutkrebs besser bekämpfen

Bei der Entwicklung von Immuntherapien gegen Blutkrebs sind übermäßig stark aktivierte T-Zellen nicht erfolgversprechend. Dies konnten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum nun an Mäusen zeigen: Blockierten die Forscher einen Botenstoff, der das Immunsystem bremst, so verausgabten sich die T-Zellen und versagten im Kampf gegen die Leukämie.

Immuntherapien gelten als vielversprechender Ansatz bei der Behandlung vieler Krebsarten. Die erfolgreichsten und am weitesten verbreiteten Immuntherapien richten sich gegen so genannte Immun-Checkpoint-Moleküle, die wie natürliche Bremsen des Immunsystems wirken. Die Medikamente, auch als „Checkpoint-Inhibitoren" bezeichnet, lösen diese Bremsen, so dass die T-Zellen des Immunsystems Tumoren erkennen und angreifen können.

Jedoch wirken die bisher verfügbaren Checkpoint-Inhibitoren längst nicht bei allen Krebsarten. Auch bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), dem häufigsten Blutkrebs bei Erwachsenen, versagt diese Therapieform bislang. Das Team von Martina Seiffert im Deutschen Krebsforschungszentrum war daher auf der Suche nach weiteren Molekülen, die als Immunbremsen wirken und sich als Ansatzpunkt für Therapien gegen die CLL eignen. Die DKFZ-Forscher interessierten sich besonders für den Immun-Botenstoff Interleukin 10 (IL-10), der im Blut von CLL-Patienten in höherer Konzentration vorliegt als bei Gesunden.

Da IL-10 bekanntermaßen das Immunsystem unterdrücken oder bremsen kann, hatten die Forscher die Hypothese aufgestellt, dass eine Hemmung von IL-10 den T-Zellen der CLL-Patienten dabei helfen könnte, die Leukämiezellen anzugreifen und zu vernichten.

Doch beim Test von IL-10-Blockern an Mäusen beobachteten die Forscher das Gegenteil des Erwarteten: Bei den Mäusen, denen IL-10-Inhibitoren verabreicht worden waren, nahm die Erkrankung einen schwereren Verlauf als bei unbehandelten Tieren. „Dieses Ergebnis widersprach dem herrschenden Konsens: Warum sollte die Blockade einer bestimmten Immunbremse die körpereigene Abwehr beeinträchtigen?", erläutert Bola Hanna, einer der beiden Erstautoren der Publikation, seine Überraschung.

Bei einer aufwändigen Ursachensuche erkannte das Team, dass die Hemmung von IL-10 tatsächlich T-Zellen aktiviert, allerdings in einem extremen Ausmaß. Als Reaktion auf diese Überaktivierung erschöpfen die T-Zellen und verlieren schließlich ihre Fähigkeit, den Tumor zu bekämpfen. „In gewisser Weise ist dies eine Lektion in Sachen „Mäßigung" des Immunsystems. Die Mäßigungssignale sind entscheidend, um die Immunzellen davor zu schützen, sich völlig zu verausgaben", erklärt die Studienleiterin Seiffert.

Dass diese Rolle von IL-10 nicht eine Besonderheit des Maus-Immunsystems darstellt, erkannten die Forscher bei Untersuchungen von CLL-Patienten: Je mehr IL-10 deren Blutzellen produzieren, desto häufiger ist mit längerem progressionfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu rechnen.

Die Ergebnisse der Studie könnten Bedeutung für die Entwicklung neuer Krebsimmuntherapien haben. Während die Arbeitshypothese bislang hauptsächlich darin bestand, die T-Zellen der Patienten in einen möglichst aktiven Zustand zu versetzen, verfeinern die aktuellen Ergebnisse diese Sichtweise: Sie zeigen, dass die „goldene Mitte" der Aktivierung den größten Erfolg verspricht. Eine zu geringe Aktivierung würde die T-Zellen in einen Zustand der Trägheit versetzen, eine unkontrollierte Aktivierung dagegen in eine Funktionsstörung treiben. Das Team geht davon aus, dass sich die Erfolgsquote und die Dauer des Ansprechens auf Krebsimmuntherapien erheblich verbessern lassen könnte, wenn neue Immuntherapeutika nach diesem Konzept der „Mäßigung" entwickelt würden.

Publikation:

Bola S. Hanna et al., Interleukin-10 receptor signaling promotes the maintenance of a PD-1int TCF-1+ CD8+ T cell population that sustains anti-tumor immunity, Immunity 2021, DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.11.004

Pressemitteilung

07.12.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)