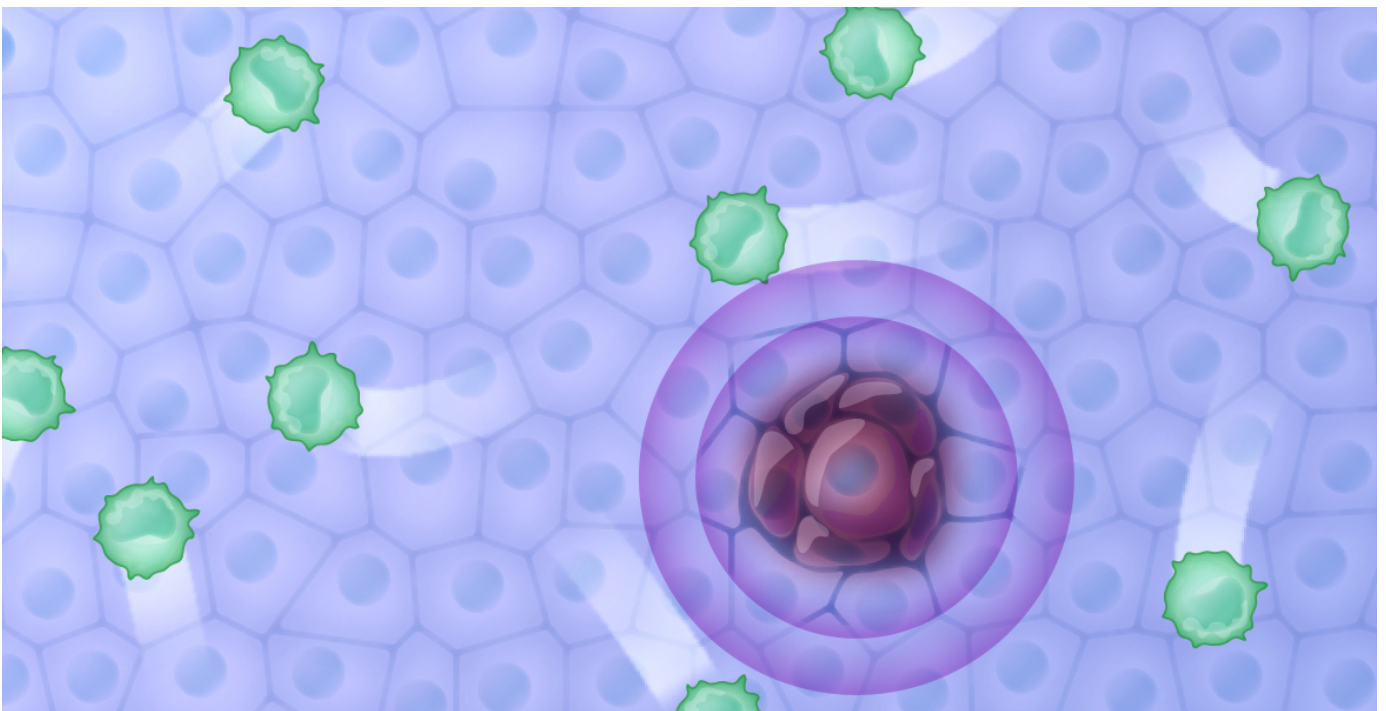


Wie das Immunsystem blind für Krebszellen wird

Forschende der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und der Leibniz Universität Hannover klären die Aktivierung eines Schlüsselproteins auf, mit dem Tumorzellen die Abwehrreaktion des Körpers stoppen.



Krebszellen machen sich für das Immunsystem unsichtbar: Von T-Zellen (in grün) ungehindert, können sie sich weiter im Körper teilen. Wissenschaftler haben nun einen wichtigen Schritt dieser Strategie namens "Immune Escape" aufgeklärt. © CIBSS/Universität Freiburg, Michal Rössler

Im Kampf gegen veränderte Zellen im Körper, die zu Krebs werden können, leisten die T-Zellen des Immunsystems Schwerstarbeit. Fresszellen und B-Zellen entdecken Veränderungen und aktivieren die T-Zellen. Diese starten ein regelrechtes Vernichtungsprogramm. Das funktioniert in vielen Fällen gut – bis Krebszellen so mutieren, dass sie eine Art Tarnkappe entwickeln und dem Immunsystem entkommen. Forscherinnen und Forscher der Universität Freiburg und der Leibniz Universität Hannover (LUH) haben nun aufgeklärt, wie ein Schlüsselprotein dieser als „Immune Escape“ bezeichneten Strategie von Tumorzellen aktiviert wird. Das Team um Prof. Dr. Maja Banks-Köhn und Prof. Dr. Wolfgang Schamel von den Exzellenzclustern für Biologische Signalstudien CIBSS und BLOSS der Universität Freiburg und die Strukturbiologin Prof. Dr. Teresa Carlomagno von der LUH nutzten dafür biophysikalische, biochemische und immunologische Methoden. Die Chemische Biologin Banks-

Köhn hofft, in Zukunft Wirkstoffe zu entwickeln, die spezifisch in diesem Aktivierungsmechanismus wirken und die etablierten Krebstherapien mit so genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu verbessern. Die Ergebnisse stellt das Forschungsteam in einer Studie im Fachmagazin Science Advances vor.

Checkpoint-Inhibitoren sind therapeutische Antikörper, die an Rezeptoren von T-Zellen wirken. Oberflächenproteine wie der Immun-Checkpoint Programmed Death 1 (PD1) sowie der Signalweg, den sie auslösen, beenden im gesunden Körper Immunantworten. Diese Regulierung verhindert, dass Entzündungssymptome wie Rötungen, Schwellungen oder Fieber zu lange anhalten und außer Kontrolle geraten. Krebszellen machen sich diesen Mechanismus zu Nutze, um den Körper gegen ihre Vermehrung hilflos zu machen: In Zellkulturen und mittels Interaktionsstudien fanden die Forscher aus Freiburg und Hannover heraus, dass ein Signalprotein namens SHP2 in den T-Zellen zweifach an PD1 bindet, nachdem es von einem Signal der Krebszellen aktiviert wurde. Erst die doppelte Bindung an SHP2 vermittelt die Tarnkappenwirkung und schaltet die Antwort der Immunzellen ganz ab.

Antikörpertherapien, die Immuninhibitoren wie PD1 blockieren, sind zur Behandlung von Melanomen und Lungenkarzinomen zugelassen und verlängern das Leben der Patientinnen und Patienten. Viele leiden jedoch unter autoimmunen Reaktionen. „Wirkstoffe, die die Bindung von SHP2 und PD1 verhindern, könnten in Zukunft helfen, Nebenwirkungen zu mindern und als Ergänzung oder Alternative zu Antikörpertherapien eingesetzt werden“, erklärt Banks-Köhn. Sie untersuchte gemeinsam mit Schamel die Immunantwort von B- und T-Zellen, in denen sie SHP2-Moleküle veränderten. Sie testeten damit Vorhersagen, die sie anhand der Kristallstruktur- und Magnetresonanzanalyse des Teams aus Hannover aufstellten. Deren Daten zeigen, wie genau und mit welchen Bereichen das Protein SHP2 an PD1 bindet und weisen damit auf mögliche Angriffspunkte für Wirkstoffe hin. „In unserem laufenden Forschungsprojekt im CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies wollen wir nun den Signalweg von PD1 aufschlüsseln – wo die Proteine in der Zelle sind, wo sie binden und in welchem Zeitraum die Signale wirken“, erklärt Banks-Köhn.

Die **Albert-Ludwigs-Universität Freiburg** bildet gemeinsam mit den Universitäten Basel, Haute-Alsace und Strasbourg sowie dem Karlsruher Institut für Technologie den Verbund Eucor – The European Campus. Er bündelt die Kompetenzen und Potenziale von 15.000 Forschenden, 11.000 Promovierenden und mehr als 120.000 Studierenden. Die Universitäten entwickeln eine gemeinsame Strategie in Forschung und Lehre und schaffen übergreifende Strukturen für die Wissenschaft am Oberrhein.

Pressemitteilung

31.01.2020

Quelle: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Weitere Informationen

Prof. Dr. Maja Banks-Köhn

Institut für Biologie III / Exzellenzcluster in der Biologischen Signalforschung

CIBSS und BIOSS

Tel.: +49 (0)761/203-67900

E-Mail: maja.koehn@bioss.uni-freiburg.de

- ▶ BIOSS Centre for Biological Signalling Studies
- ▶ Originalpublikation