Wie Tumoren der Immuntherapie entkommen – und was dagegen hilft

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) haben einen bisher unbekannten Schlüsselmechanismus identifiziert, durch den Krebszellen das Immunsystem unterdrücken und sich so der Wirkung von Immuntherapien entziehen. Gleichzeitig zeigt die neue Studie an Mäusen und menschlichen Tumorproben einen vielversprechenden Weg auf, wie sich Resistenzen gegen Immuntherapien verhindern lassen.

In den letzten Jahren haben Immuntherapien die Behandlungsergebnisse bei zahlreichen Krebsarten verbessert. Doch viele Patienten sprechen nicht langfristig auf diese Therapien an. Ein Grund dafür ist, dass Tumoren oft Schutzmechanismen entwickeln, um Angriffen des Immunsystems zu entgehen.

Bei der Entstehung dieser Immunresistenz spielt das kleine Molekül ATP, das innerhalb der Zellen als universelle Energiewährung wirkt, eine zentrale Rolle. ATP ist normalerweise in hohen Konzentrationen im Inneren der Zellen vorhanden, außerhalb der Zellen jedoch nur in sehr geringen Mengen. Wenn Zellen jedoch unter Stress geraten oder absterben, wird ATP in den extrazellulären Raum freigesetzt, wo es als Alarmsignal wirkt. Genau das geschieht in Tumoren, in denen Nährstoffmangel, metabolischer Stress und Zelltod kontinuierlich auftreten: Extrazelluläres ATP kann sich dort mehr als 1.000-mal höher anreichern als in gesundem Gewebe.

Doch der Krebs hat gelernt, dieses Signal auszunutzen. „Wir konnten zeigen, dass Tumoren das freigesetzte ATP nutzen, um sich vor dem Immunsystem zu schützen", sagt Chong Sun, Immunologe am DKFZ und leitender Autor der aktuellen Studie. Er und sein Team haben herausgefunden, dass ATP einen spezifischen Rezeptor – P2RY2 – aktiviert. Dieses Signal treibt schließlich in Tumoren über eine komplizierte Kaskade die Produktion von Prostaglandin E2 an. Von diesem hormonähnlichen Signalmolekül ist bekannt, dass es die Aktivität von Immunzellen unterdrückt und dadurch das Krebswachstum fördert.

Die Forscher deckten mit ihrer aktuellen Arbeit ein grundlegendes Paradoxon der Immuntherapie auf: Behandlungen wie Checkpoint-Inhibitoren oder CAR-T-Zell-Therapien können Krebszellen abtöten, doch die absterbenden Zellen setzen noch mehr ATP frei. Das verstärkt die Aktivierung von P2RY2 im Tumor zusätzlich. Infolgedessen steigen die Prostaglandin-E2-Spiegel weiter an, ein sich selbst verstärkender Kreislauf entsteht, der die Wirksamkeit der Behandlung einschränkt.

„Die Immuntherapie setzt den Tumor unter Druck, löst aber gleichzeitig einen Schutzmechanismus aus, der die Immunantwort wieder schwächt", erklärt Sun. „Wir wollten herausfinden, was passiert, wenn wir diesen Teufelskreis durchbrechen."

Blockade von P2RY2 macht Tumoren wieder angreifbar

Schalteten die Forscher P2RY2 im Laborexperiment genetisch aus, so verbesserte sich dadurch deutlich die Fähigkeit von T-Zellen (einschließlich der therapeutischen CAR-T-Zellen), Tumorzellen abzutöten. Das galt für eine Vielzahl von Krebsarten, darunter Darm-, Bauchspeicheldrüsen-, Lungen-, Brust-, Prostata-, Leber- und Hautkrebs.

In Mausmodellen für Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs reduzierte die genetische oder pharmakologische Blockade von P2RY2 die Prostaglandin E2-Produktion deutlich, und die T-Zellen konnten aktiver in Tumoren eindringen und dort die Krebszellen wirksamer bekämpfen.

Kombinierten die Forscher die P2RY2-Hemmung mit bestehenden Immuntherapien, so erreichten sie eine deutlich bessere Tumorkontrolle und die behandelten Tiere überlebten länger.

Antikörper gegen P2RY2 verbessert die Ergebnisse verschiedener Immuntherapien

Ein vom Heidelberger Forschungsteam entwickelter monoklonaler Antikörper gegen P2RY2 konnte die therapeutischen Vorteile in präklinischen Modellen reproduzieren. Das untermauert eine mögliche Rolle von P2RY2 als Zielmolekül, das beispielsweise durch einen therapeutischen Antikörper blockiert werden könnte.

Die klinische Relevanz der P2RY2-Blockade wies das Team außerdem gemeinsam mit Kollegen vom Universitätsklinikum Heidelberg nach: Die Forschenden brachten in einem Laborexperiment Immunzellen und Krebszellen vom selben Melanompatienten zusammen. Dabei verstärkte die Blockade von P2RY2 durch den Antikörper die Fähigkeit der Immunzellen deutlich, die Krebszellen abzutöten.

„Die Immunresistenz wird durch die ungewöhnlich hohen extrazellulären ATP-Konzentrationen in den Tumoren angetrieben. Das heißt, die gezielte Hemmung von P2RY2, um die die Prostaglandin-E2-Produktion und damit die Immunsuppression zu unterbrechen, ist stark auf den Tumor konzentriert. Das könnte mit wesentlich geringeren Nebenwirkungen verbunden sein als Ansätze, die die Prostaglandin-E2-Produktion im gesamten Körper direkt beeinträchtigen“, erklärt Zhaoqing Hu, Erstautor der Studie.

„P2RY2 ist ein vielversprechendes neues Zielmolekül, um die Wirksamkeit einer Vielzahl von Immuntherapien gegen viele verschiedene solide Tumoren zu steigern“, sagt Sun. „Langfristig wollen wir mit diesem Ansatz dazu beitragen, dass mehr Patientinnen und Patienten von den aktuellen Krebsimmuntherapien profitieren.“

Die Forscher bereiten derzeit die Gründung eines DKFZ-Spin-offs vor, um die präklinische Entwicklung des Antikörpers voranzutreiben, mit dem Ziel, die P2RY2-Blockade in die klinische Testphase zu bringen.

Publikation:
Zhaoqing Hu, Hitoshi Matsuo, Shangce Du, Cecilia Berzain Battioni, Lena Jassowicz, Rafael Carretero, Melanie Sator-Schmitt, Xiyue Zhao, Beiping Miao, Cansu Eris, Helena Engel, Mohamed A.A. Mahmoud, Elke Laport, Yanling Xiao, Ilse Hofmann, Christel Herold-Mende, Chong Sun: *Die extrazelluläre ATP–P2RY2-Signalübertragung treibt die intratumorale Akkumulation von Prostaglandin E2 und die adaptive Resistenz gegenüber der Immuntherapie bei soliden Tumoren voran.*
Immunity 2026.
DOI: 10.1016/j.immuni.2026.06.006

Pressemitteilung

02.07.2026
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)