

LIZENZ

ZUM

TÖTEN

LIZENZ ZUM TÖTEN

KILLERZELLEN GEGEN KREBS

ADELHEID CERWENKA

In unserem Körper zirkulieren Zellen mit der Lizenz zum Töten – die „Natürlichen Killerzellen“ des Immunsystems greifen rigoros an, was dem Organismus gefährlich werden kann. Krebszellen stellen allerdings für Killerzellen eine fast unüberwindbare Herausforderung dar: Die bösartig entarteten Zellen sind höchst bedrohliche, aber dennoch körpereigene Zellen – daher gut getarnt vor dem Immunsystem. Neue Erkenntnisse der Grundlagenforscher zeigen auf, wie Killerzellen Tumorzellen enttarnen und als Feinde angreifen können.

D

Die körpereigene Abwehr ist ein hochkomplexes Überwachungssystem, in dem viele verschiedene Immunzellen fein abgestimmt agieren. Ihr gemeinsames Ziel heißt: Rasch erkennen und beseitigen, was dem Körper gefährlich zu werden droht. Das können Krankheitserreger wie Viren und Bakterien sein, aber auch körpereigene Zellen, die sich verändert haben und zu rasch teilenden Krebszellen entartet sind, die gesunde Zellen und Gewebe verdrängen. Unter den Immunzellen finden sich Zellen, die eine „Lizenz zum Töten“ haben und besonders unerbittlich vorgehen: die Killerzellen. Sie sind in der Lage, Krebszellen und virusinfizierte Zellen zu identifizieren und zu eliminieren. Doch wie erkennen die Killerzellen ihre Zielzellen? Wie unterscheiden sie zwischen einer kranken „feindlichen“ Zelle und einer gesunden? Warum können Krebszellen dann dennoch überleben? Und wie

**„Krebszellen sind
Meister der
Tarnung: Sie können
Botenstoffe
aussenden, die
sie für das
Immunsystem
unsichtbar machen.“**



PROF. DR. ADELHEID CERWENKA ist seit 2017 Professorin für Immunbiochemie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, an der sie aktuell auch als Prodekanin für Forschung tätig ist, sowie Geschäftsführende Direktorin des Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3) an der Medizinischen Fakultät Mannheim. Vor ihrem Wechsel an die Universität Heidelberg war sie als Nachwuchsgruppenleiterin am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, als Gruppenleiterin am Novartis Institut in Wien (Österreich) und als Postdoktorandin an der University of California in San Francisco (USA) tätig. Adelheid Cerwenkas Labor erforscht die Biologie von Natürlichen Killerzellen bei Krebs und viralen Erkrankungen.

Kontakt: adelheid.cerwenka@medma.uni-heidelberg.de

kann es gelingen, die körpereigenen Killerzellen erfolgreich in den Kampf gegen Krebs einzuspannen? Das sind Fragen, die wir mit unseren Forschungsarbeiten am Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3) an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg bearbeiten.

Freund und Feind unterscheiden

Die „Natürlichen Killerzellen“, kurz NK-Zellen, gehören zum angeborenen (unspezifischen) Immunsystem, das die erste Verteidigungslinie bildet. Wenn es der unspezifischen Abwehr nicht gelingt, eine Bedrohung auszuschalten, wird das erworbene (spezifische) Immunsystem aktiv. Ist die Abwehr erfolgreich, können sich die Zellen des erworbenen Immunsystems auch später noch an den Feind erinnern und ein immunologisches Gedächtnis ausbilden. Beide Arme der Abwehr sind eng miteinander verbunden – Killerzellen gibt es sowohl im unspezifischen wie im spezifischen Immunsystem. Beide Killerzelltypen arbeiten als Phalanx gegen körperfremde Eindringlinge – und Krebszellen – eng zusammen.

Die NK-Zellen des angeborenen Immunsystems wurden erstmals im Jahr 1975 als „hochgranuläre“ Zellen beschrieben: Betrachtet man sie mit dem Mikroskop, fallen sie mit ihren Granula auf, deutlich sichtbaren, körnchenförmigen Einlagerungen, die mit für andere Zellen hochgiftigen Substanzen gefüllt sind. Im Jahr 1986 stellten Forscher des Karolinska-Instituts in Schweden bahnbrechende Überlegungen darüber an, wie derart armierte Killerzellen Freund und Feind voneinander unterscheiden können. Ihr Konzept, das „Missing Self Recognition Concept“, postuliert: Killerzellen töten solche Zellen, denen ein Merkmal fehlt, das gesunde körpereigene Zellen normalerweise ausweist. Dieser für jedes Individuum typische zelluläre Ausweis heißt im Fachjargon „Haupthistokompatibilitätskomplex“, kurz MHC (englisch Major Histocompatibility Complex). MHC-Proteine der Klasse I sind auf der Oberfläche jeder gesunden Körperzelle zu finden.

Inspiriert wurden die schwedischen Forscher zu ihrer Hypothese seinerzeit von Unterseebooten, die während des Kalten Krieges vor der schwedischen Küste kreuzten. Damals gab es eine große Unsicherheit, welche U-Boote dem Feind zuzurechnen waren und angegriffen werden sollten und welche U-Boote der eigenen Flotte angehörten und geschützt werden sollten. Schließlich wurde der Befehl erlassen, U-Boote, die die schwedische Flagge zeigen, nicht anzugreifen und alle U-Boote, die das nicht taten, zum Angriff freizugeben. Die schwedische Flagge gewährleistete es, Freund und Feind zu unterscheiden. Genauso verhält es sich der Hypothese nach mit dem MHC-I-Proteinkomplex auf der Oberfläche von Zellen: Er kennzeichnet Zellen, die von NK-Zellen nicht angegriffen werden dürfen. Fehlt Zellen der MHC-I-Komplex – wie es häufig bei virus-

befallenen Zellen und bei vielen Krebszellen der Fall ist –, werden sie durch NK-Zellen verwundbar.

Dieses Sicherheitssystem gewährleistet, dass gesunde Zellen von NK-Zellen der angeborenen Abwehr nicht abgetötet werden. Anders verhält es sich mit den Killerzellen des erworbenen Immunsystems – den „Zytotoxischen Killerzellen“, auch „CD8⁺ T-Zellen“ genannt. Sie können fehlgeschaltet werden und körpereigene gesunde Zellen angreifen – ein Prozess, den wir als Autoimmunreaktion kennen, als Angriff des Immunsystems auf körpereigene Zellen und Gewebe. Darauf, dass auch NK-Zellen der angeborenen Abwehr zum Angriff auf gesunde Zellen fehlgeleitet werden könnten, gibt es bislang keinen Hinweis.

Krebszellen im Tarnmantel

Die Frage ist, warum bei solch ausgefeilten Strategien nicht alle Krebszellen bereits in einer frühen Phase durch die Killer des Immunsystems beseitigt werden? Dafür gibt es gleich mehrere Gründe. Zum einen sind Krebszellen Meister der Tarnung: Sie senden Botenstoffe aus, die sie für das Immunsystem unsichtbar machen. Sie stellen Schutzschilde auf und kapseln sich ab, so dass es Immunzellen nicht gelingt, in das Krebsgewebe einzudringen. Schließlich können Krebszellen aktiv den Angriff von Killerzellen abwehren, indem sie spezielle Kontrollpunkte, die „Checkpoints“ des

Innovative immunologische Forschung

Das am 1. Dezember 2019 gegründete Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3) ist ein Querschnittsinstitut der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Es widmet sich innovativer immunologischer Forschung mit einem Schwerpunkt auf der angeborenen Immunität und stärkt und koordiniert die Zusammenarbeit zwischen den vier Forschungsbereichen der Medizinischen Fakultät Mannheim: Onkologie, Vasculäre Biologie und Medizin, Translationale Neurowissenschaften und Medizintechnik. Aktuell umfasst das MI3 fünf Professuren als Kernmitglieder und 18 assoziierte Mitglieder. Enge Kooperationspartner des Instituts sind immunologisch orientierte Einrichtungen auf dem Heidelberger Life Science Campus, darunter das Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg, das Zentrum für Integrierte Infektionsforschung am Universitätsklinikum Heidelberg (CIID) und das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), sowie das European Center for Angioscience (ECAS) und das DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim und das Mannheimer Comprehensive Cancer Center (MCC).

www.umm.uni-heidelberg.de/mi3

Immunsystems, beeinflussen. Auch das Mikromilieu, das im oder um den Tumor herrscht, kann Killerzellen beeinflussen und lahmlegen. Das Ziel der sogenannten NK-Zellen-basierten Krebstherapie ist es, den hemmenden Kräften entgegenzuwirken, die Aktivität der NK-Zellen zu steigern und ihnen gleichsam freien Lauf zu geben, um bösartige Zellen unerbittlich zu bekämpfen.

Die klinische Umsetzung der auf Immunzellen basierten Krebstherapie ist noch vergleichsweise jung. Bereits in der Klinik angekommen sind Immuntherapien gegen Krebs, die auf T-Immunzellen – also dem erworbenen Immunsystem – basieren. Die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren etwa

Giffracht unmittelbar ausschütten können. Dazu nutzt man „Antikörper“, gezielt ansetzende Abwehrproteine des Immunsystems, die eine Brücke bilden sollen zwischen der abtötenden NK-Zelle und der Krebszelle. Derzeit werden auch Antikörper mit dem Ziel kreiert, unterdrückende Signale zu neutralisieren, die NK-Zellen in der unmittelbaren Umgebung des Tumors lahmlegen. Nicht zuletzt sind neuartige Checkpoint-Inhibitoren in Entwicklung, die hemmende Rezeptoren – quasi Bremsen auf den NK-Zellen – lösen sollen.

Was legt Killerzellen lahm?

Seit vielen Jahren beschäftigt sich unsere Forschung damit, die Biologie der NK-Zellen des angeborenen Immunsystems

„Hemmende Faktoren in der Mikroumgebung des Tumors verhindern, dass Natürliche Killerzellen während ihrer kurzen Lebensspanne nachhaltig aktiviert werden können.“

haben bereits beeindruckende Erfolge bei der Behandlung von Krebspatienten gezeigt. Allerdings spricht nur ein kleiner Prozentsatz von Patienten auf diese Therapien an – große Hoffnungen werden deshalb derzeit auf die NK-Zellen gesetzt.

Ein klinischer Ansatz ist es, NK-Zellen aus dem Blut gesunder Spender zu isolieren, im Labor zu vermehren und zu aktivieren und Krebspatienten zu verabreichen. Dieser Ansatz hat bei der Behandlung von Blutkrebs erste Erfolge gezeigt. Derzeit wird daran gearbeitet, NK-Zellen genetisch so zu verändern, dass sie Tumorzellen besser erkennen. Eine andere Vorgehensweise ist es, NK-Zellen möglichst eng mit Krebszellen zusammenzubringen, damit sie ihre tödliche

besser zu verstehen – die Grundlage für alle therapeutischen Ansätze. Wir untersuchen beispielsweise, auf welche Weise die Tumorumgebung NK-Zellen beeinflusst und wie dieser ungute Einfluss aufgehoben werden kann. Es ist uns mittlerweile gelungen, das komplette Erbgut einzelner NK-Zellen zu entschlüsseln, die wir zuvor aus Tumoren isoliert haben. Das hat es uns erlaubt, durch den Tumor getriebene genetische Programme zu entschlüsseln und Untergruppen von NK-Zellen zu identifizieren, die imstande sind, in das Krebsgewebe einzudringen. Unsere Untersuchungen mit Tieren offenbarten, dass es vor allem der geringe Sauerstoffgehalt innerhalb von Tumoren ist, der NK-Zellen lahmlegt. Darüber hinaus

LICENCE TO KILL

KILLER CELLS AGAINST CANCER

ADELHEID CERWENKA

Circulating in our body are unique immune cells that have the “licence to kill”. These natural killer cells of the immune system attack anything that poses a danger to the organism. Cancer cells, however, represent an almost insurmountable challenge for these killers. While they are without a doubt very harmful, they develop from the body’s own cells. Thus, cancer cells are disguised and nearly invisible to the killer cells. New results from many laboratories, including the Cerwenka lab, are now revealing how cancer cells can be unmasked and become vulnerable to killer cell attack.

Our innate immune system is based on a highly complex surveillance system with extremely fine-tuned interactions between immune cells. It represents the first line of defence against invading pathogens and cancer and can alert the adaptive, specific immune system. In general, the innate immune system recognises certain dangerous patterns on the surface of harmful cells. Some immune cells, the natural killer cells, use a sophisticated system to distinguish dangerous enemies such as cancer cells from “friendly”, healthy cells. They are activated when MHC class I molecules that are usually present on healthy cells are missing due to cell stress, infection or malignant transformation.

There are several reasons why not all cancer cells can be quickly eliminated. First, killer cells have difficulty penetrating the solid tumour bed and getting close to the dangerous cells. Second, killer cells become exhausted in the tumour micro-environment, and certain cell types and factors inhibit the interaction between killer cells and cancer cells. Finally, cancer cells disguise themselves and can successfully escape a killer cell attack. The aim of our research at the MI3 of the Medical Faculty Mannheim is to address these challenges to current immunotherapy approaches and to find ways of using innate killer cells to attack the body’s enemies – cancer cells and infected cells. ●

PROF. DR ADELHEID CERWENKA is a professor of immunobiochemistry at Heidelberg University's Medical Faculty Mannheim, a position she has held since 2017. She is also Vice-Dean of Research at the faculty and Managing Director of the Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3) at the Medical Faculty Mannheim. Before her recruitment to Heidelberg University, she headed a junior research group at the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg, worked as a group leader at the Novartis Institute in Vienna (Austria) and did postdoctoral research at the University of California in San Francisco (USA). Adelheid Cerwenka's laboratory investigates the biology of natural killer cells in the context of cancer and viral diseases.

Contact: adelheid.cerwenka@medma.uni-heidelberg.de

“Cancer cells are masters of disguise: they can send out signals that make them invisible to the immune system.”

konnten wir in NK-Zellen den Transkriptionsfaktor HIF-1a, der durch geringen Sauerstoffgehalt aktiv wird und viele zelluläre Funktionen wie Zellvermehrung und Zellaktivierung steuert, als zentralen Schalter identifizieren: Schaltet man ihn aus, werden NK-Zellen in Tumoren aktiv.

In unseren Forschungsarbeiten konnten wir auf der Oberfläche von Krebszellen bestimmte Merkmale nachweisen, sogenannte aktivierende NK-Zell-Liganden. Sie machen die entarteten Zellen für NK-Zellen verwundbar. Auch diese Erkenntnis lässt sich für neue immuntherapeutische Konzepte nutzen. In laufenden Projekten erforschen wir nun die genauen Mechanismen der NK-Aktivierung und der NK-Dysfunktion. Das Ziel ist, Wege zu finden, wie wir regulierende Faktoren gezielt in menschlichen NK-Zellen ausschalten und Killerzellen auf diese Weise anstacheln können. Dazu arbeiten wir eng mit Wissenschaftlern in lokalen, nationalen und internationalen Netzwerken zusammen.

Zukunftsperspektiven

Im Gegensatz zu Infektionen mit Krankheitserregern, bei denen die „Feinde“ klar definiert sind, bleibt es für das Immunsystem eine Herausforderung, Krebszellen – bösartig veränderte, nichtsdestoweniger aber nach wie vor körper-

eigene Zellen – eindeutig als Feinde zu identifizieren und erfolgreich anzugreifen. Die zuverlässige Unterscheidung von Feind (Krebszelle) und Freund (gesunde Zelle) aber ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine sichere und effektive Immuntherapie gegen Krebs.

Als erste Abwehrlinie des Körpers im Kampf gegen Krebszellen hat das angeborene Immunsystem mit seinen NK-Zellen grundsätzlich die Fähigkeit, entartete Zellen zu erkennen und auszusortieren. Die „Schwachstellen“ der NK-Zellen sind ihre kurze Lebensspanne und ihre geringe Anzahl im Körper. Sie tun sich zudem schwer damit, die Schutzschilde von Tumoren zu überwinden, und lassen sich von hemmenden Faktoren allzu rasch lahmlegen. Die Aufgabe künftiger Forschungsarbeiten muss es sein, das Überleben der NK-Zellen im Körper von Krebspatienten zu verlängern, das Erkennen von Tumorzellen zu verbessern und hemmende Signale auszuschalten, damit diese natürlicherweise hochaktiven Zellen auch gegen Krebszellen aktiv werden können. Die Hoffnung ist, Patienten schon bald eine Immuntherapie anbieten zu können, die Krebszellen enttarnt und vollständig abtötet, ohne dabei körpereigenen Zellen zu schaden. ●

„Das Ziel einer effektiven und sicheren Immuntherapie ist: Krebszellen – die Feinde unseres Körpers – zuverlässig zu enttarnen und konsequent abzutöten, ohne dabei gesunden Zellen zu schaden.“