

Januar 2015 (Koh)

Aktivierte Immunzellen signalisieren günstige Prognose bei Darmkrebs

Aktivierte zytotoxische T-Zellen („Killerzellen“) produzieren den Immunbotenstoff Tumornekrosefaktor alpha. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und aus den Universitätskliniken Heidelberg und Dresden wiesen nun nach, dass mit steigender Konzentration von TNF alpha im Tumorgewebe die Anzahl an aktivierten Killerzellen steigt, die den Tumor spezifisch erkennen und bekämpfen können. Hohe TNF alpha-Spiegel im Tumor erwiesen sich als unabhängiger prognostischer Marker für einen günstigen Verlauf der Krebserkrankung.

Seit einigen Jahren bereits wird nach Darmkrebsoperationen das Tumorgewebe auf eingewanderte Immunzellen untersucht. Findet der Pathologe viele der als „Killerzellen“ bezeichneten zytotoxischen T-Zellen, so ist ein günstiger Verlauf der Erkrankung wahrscheinlich und das Risiko für Metastasen geringer.

Unklar war bislang, ob die T-Zellen im Tumorgewebe eine zufällige Begleiterscheinung von eher gutartigen Tumoren sind oder ob die günstigere Prognose tatsächlich davon abhängt, dass sich die Immunzellen spezifisch und aktiv gegen den Krebs richten. Allein das Vorhandensein der Killerzellen im Tumor ist noch kein Garant für eine tatsächliche Immunattacke gegen das bösartige Gewebe, denn der Krebs kann Immunzellen mit einer Vielzahl von Mechanismen ruhigstellen.

Der Immunologe Professor Dr. Philipp Beckhove vom Deutschen Krebsforschungszentrum untersuchte nun gemeinsam mit Chirurgen aus den Universitätskliniken Heidelberg und Dresden, ob die T-Zellen in Darmtumoren tatsächlich gegen den Krebs aktiv sind.

Zytotoxische T-Zellen, die ein spezifisches Merkmal des Tumors („Tumorantigen“) erkennen und dadurch aktiviert werden, produzieren eine Kombination von drei Immunbotenstoffen. Besonders charakteristisch für die aktivierten Killerzellen ist der Tumornekrosefaktor (TNF) alpha. Beckhoves Forscherteam fand ausschließlich bei Patienten, aus deren Blut oder Knochenmark sie tumorspezifische Gedächtnis-T-Zellen isolieren konnten, auch hohe TNF alpha-Spiegel in den Darmtumoren.

Als die Wissenschaftler aus dem Blut oder Tumorgewebe isolierte zytotoxische T-Zellen untersuchten, stellten sie fest, dass nur solche T-Zellen TNF alpha bilden, die gleichzeitig durch spezifische Proteinmerkmale des Tumors aktiviert waren. Die Gesamtmenge von TNF alpha im Tumor korreliert wiederum mit der Gesamtzahl TNF alpha-produzierender Killerzellen im Tumor.

Diese Ergebnisse hatten die Forscher an Gewebeproben von 88 Darmkrebs-Patienten gewonnen. An Proben von weiteren 102 Darmkrebs-Patienten überprüften sie anschließend den Vorhersagewert ihrer Ergebnisse. Sie wollten herausfinden, wie gut sich der TNF alpha-Spiegel im Tumor als unabhängiger Biomarker für die Prognose der Erkrankung eignet.

Dazu verglichen sie die TNF-alpha-Spiegel mit anderen Merkmalen des Tumors, die Einfluss auf den Verlauf der Krebserkrankung haben könnten. Dazu zählte die klassische TNM-Klassifikation (Einteilung der Tumoren nach Größe, Differenzierungsgrad und Metastasierung), die Anzahl regulatorischer T-Zellen, die Anzahl von Entzündungszellen, die

das Tumorwachstum fördern, oder die Konzentration eines Botenstoffs, der die Immunantwort unterdrückt.

Die 102 Gewebeproben stammten von Patienten, deren Darmkrebsdiagnose bereits längere Zeit zurücklag. Daher war der Verlauf der einzelnen Erkrankungen bekannt. Die Wissenschaftler entdeckten, dass sich anhand eines hohen TNF-alpha-Spiegels am genauesten die Patienten identifizieren ließen, die ihre Diagnose zehn Jahre überlebten und die als geheilt gelten.

„Die Konzentration von TNF alpha im Tumorgewebe entspricht der gegen die Krebszellen gerichteten Aktivität der zytotoxischen T-Zellen. Das ist ein sehr starker Beleg dafür, dass es bei der Prognose von Darmkrebs tatsächlich auf eine aktive T-Zellantwort gegen die Tumorzellen ankommt, sagt Phillip Beckhove. „Wir können den Krankheitsverlauf präziser vorhersagen, wenn wir die TNF alpha-Spiegel bestimmen, als wenn wir einfach die T-Zellen im Tumorgewebe zählen.“

Und noch aus einem weiteren Grund freut sich der Immunologe über das Ergebnis „Wenn die zytotoxischen T-Zellen, die den Tumor bekämpfen, ein Indikator für eine gute Prognose sind, dann ist das ein ermutigender Hinweis darauf, dass auch T-Zell-Immuntherapien gegen Darmkrebs gute Erfolgsaussichten haben“. Genau solche Immuntherapien wollen Beckhove und seine Kollegen langfristig entwickeln.

Christoph Reissfelder, Slava Stamova, Christina Gossmann, Marion Braun, Andreas Bonertz, Ute Walliczek, Mario Grimm, Nuh N. Rahbari, Moritz Koch, Maral Saadati, Axel Benner, Markus W. Büchler, Dirk Jäger, Niels Halama, Khashayarsha Khazaie, Jürgen Weitz, and Philipp Beckhove: Tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity determines colorectal cancer patient prognosis. Journal of Clinical Investigation 2014, DOI: 10.1172/JCI74894

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42-2854
F: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968

E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de