

Nr. 32

8. Juli 2015 (AM/FB)

Keine Toleranz für Tumoren

Sterbende Zellen können das Immunsystem unterdrücken. Sie halten damit Immunzellen von unerwünschten Abwehrreaktionen gegen körpereigene Strukturen ab. In der Krebstherapie wirkt sich diese immunologische Toleranz jedoch negativ aus und unterdrückt den Kampf gegen den Tumor. Immunologen am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg fanden nun erstmals einen Auslöser für diese Toleranz. Spezielle intrazelluläre Proteine, sogenannte Annexine, werden in sterbenden Zellen an die Oberfläche transportiert und verhindern die Immunreaktion.

Täglich sterben im menschlichen Körper Milliarden von Zellen. Dies geschieht durch einen streng regulierten Prozess, der als Apoptose bezeichnet wird. Die sterbenden Zellen unterdrücken dabei aktiv das Immunsystem, damit sich dieses nicht gegen dabei freigesetzte Proteine des eigenen Körpers richtet. Wie dies geschieht, fanden nun Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg heraus. Ein Team um Professor Dr. Peter Krammer, Leiter der Abteilung „Immungenetik“, konnte erstmals nachweisen, dass apoptotische Zellen bestimmte Proteine aus der Gruppe der Annexine auf ihrer Oberfläche präsentieren und dadurch Immunzellen bremsen.

„Annexine sind eine bisher wenig erforschte Gruppe von Proteinen“, erklärt Peter Krammer. „Sie befinden sich normalerweise innerhalb der Zelle. In sterbenden Zellen werden Annexine jedoch auf die Oberfläche transportiert.“ Dieser Vorgang ermöglicht es den Annexinen, mit bestimmten Zellen des Immunsystems, den sogenannten Dendritischen Zellen, in Kontakt zu treten.

Dendritische Zellen durchstreifen den Körper auf der Suche nach ungewöhnlichen oder fremden Strukturen, die beispielsweise von Viren oder Bakterien stammen. Sie nehmen die Krankheitserreger oder Teile davon auf und lösen Alarm aus, um andere Immunzellen zu aktivieren. Darüber hinaus beseitigen Dendritische Zellen körpereigene Zellen, die durch Apoptose sterben. „Apoptotische Zellen locken Dendritische Fresszellen aktiv an und werden von diesen gefressen“, erläutert Krammer. „Die Annexine hemmen dann die Aktivität der Fresszellen und sorgen dafür, dass das Immunsystem die Bestandteile der apoptotischen Zellen toleriert.“ Die Dendritischen Zellen wandern daraufhin in die naheliegenden Lymphknoten und präsentieren dort anderen Immunzellen die Proteine, die sie aus den sterbenden Zellen aufgenommen haben. Weitere Reaktionen des Immunsystems bleiben daraufhin aus und die Immunzellen lernen, die apoptotischen Zellen und deren Proteine zu tolerieren. Dieser Vorgang hält Zellen, die sich gegen körpereigene Strukturen richten können, in Schach und verhindert so eine Autoimmunreaktion.

Die Toleranz des Immunsystems gegenüber apoptotischen Zellen kann sich allerdings im Kampf gegen Krebs negativ auswirken. Auch sterbende Tumorzellen präsentieren Annexine auf ihrer Oberfläche und sind damit in der Lage, die anti-Tumorantwort zu unterdrücken und so das Tumorwachstum zu begünstigen. Die Wissenschaftler der Abteilung „Immungenetik“ haben somit einen neuen Kontrollpunkt des Immunsystems gefunden, einen sogenannten Immun-Checkpoint, an dem der Tumor die gegen ihn gerichtete Abwehr ausbremsen kann. Er nutzt in diesem Fall die Fähigkeit der Dendritischen Zellen, in anderen Immunzellen Toleranz auszulösen. Das Wissen über diesen Mechanismus soll nun helfen, gezielte Therapeutika zu entwickeln, die die Annexine unterdrücken oder maskieren, um Immuntherapien und konventionelle Krebstherapien zu unterstützen. Auch

Autoimmunerkrankungen, bei denen Immunzellen sich gegen das körpereigene Gewebe wenden, könnten Ärzte so langfristig besser in den Griff bekommen.

„Durch die Analyse mehrerer tausend Antikörper ist es gelungen, die Exposition von Annexinen auf der Oberfläche sterbender Zellen nachzuweisen“, berichtet Dr. Heiko Weyd, ebenfalls an der Studie beteiligt, über die Arbeit zur Immuntoleranz. „Jetzt wollen wir in weiteren Experimenten prüfen, ob das Annexin-Checkpoint System zukünftig für die Therapie von Autoimmunkrankheiten und Krebs im Menschen genutzt werden kann.“

Björn Linke, Lucie Abeler-Dörner, Veronika Jahndel, Alexandra Kurz, Andrea Mahr, Sandra Pfrang, Linda Linke, Peter H. Krammer, and Heiko Weyd: The Tolerogenic Function of Annexins on Apoptotic Cells Is Mediated by the Annexin Core Domain. The Journal of Immunology 2015, DOI: 10.4049/jimmunol.1401299

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter:

www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/bilder/Fresszellen.jpg

Quelle: Heiko Weyd/DKFZ

Bildunterschrift: Fresszellen in Kontakt mit blau gefärbten apoptotischen Zellen

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