

Wie beeinflussen Botenstoffe des Immunsystems den Krankheitsverlauf bei Darmkrebs?

Projektleiter

PD Dr. Klaus-Peter Janssen
Department of Surgery
Technische Universität
München

Ein Forscherteam am Klinikum rechts der Isar (TU München) untersucht in einem von der Stiftung geförderten Forschungsprojekt, wie Botenstoffe des Immunsystems in den Krankheitsverlauf bei Darmkrebs eingreifen. Dickdarmkrebs ist die dritthäufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste Ursache der Krebssterblichkeit in Deutschland. Patienten, bei denen der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt wird, werden meist ohne Chemotherapie durch einen chirurgischen Eingriff behandelt. Trotz der scheinbar guten Prognose kehrt die Krankheit in 10% bis 40% der Fälle zurück und bis zu 50% dieser Patienten sterben innerhalb der nächsten fünf Jahre. Bislang existieren keine wirklich verlässlichen Kriterien, anhand derer man diese Risikogruppe identifizieren könnte. Neue Studien belegen, dass nicht nur der Tumor selbst, sondern auch das Immunsystem eine entscheidende Rolle für den Krankheitsverlauf spielt. Die Art, genaue Lokalisierung und Anzahl von Immunzellen (T-Lymphozyten) im Tumor erwiesen sich in mehreren Studien als entscheidender Parameter für das Überleben, der sogar die bisher üblichen Prognosekriterien an Genauigkeit übertraf. Das Forscherteam um PD Dr. Klaus-Peter Janssen versucht nun herauszufinden, wie das Immunsystem mit seinen Botenstoffen, den sogenannten Chemokinen, in den Krankheitsverlauf eingreift. Eventuell könnten diese Stoffe auch das Fortschreiten der Erkrankung und die Entstehung von Tochtergeschwulsten (Metastasen) verhindern.



Die Klinische Forschergruppe »Molekulare Tumorbiologie« untersucht seit dem Jahr 2004 zelluläre Signalwege, die bei der Krebsentstehung im Darmtrakt verändert sind. Untersuchungen an Darmtumoren hatten auffällige Veränderungen von sogenannten Interferon-regulierten cxc-Chemokinen er-

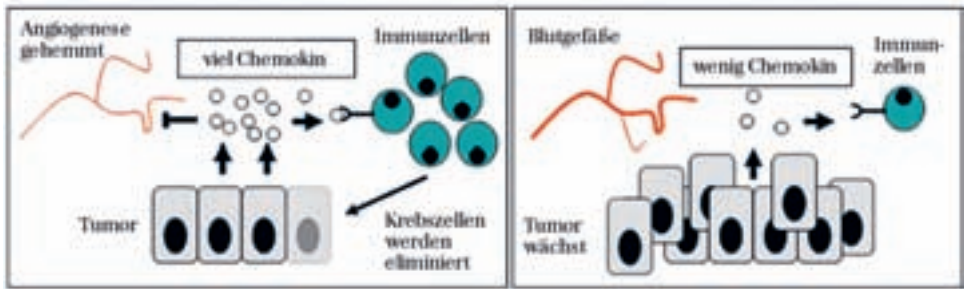


Abbildung 1: Wie beeinflussen Interferon-regulierte Chemokine den Krankheitsverlauf bei Darmkrebs?

Links: Hohe Expression der Interferon-regulierten cxc-Chemokine führt zu einem starken Einstrom von T-Zellen (Immunzellen), die den spezifischen Rezeptor für die Chemokine aufweisen. Zusätzlich wird durch die Chemokine die Ausbildung von Blutgefäßen (Angiogenese) gehemmt. Dies führt zur erfolgreichen Tumorkontrolle durch das Immunsystem und somit zu einer günstigen Prognose.

Rechts: Niedrige Expression der Chemokine führt zu geringerer T-Zell-Dichte im Tumor. Auch die Hemmung des Blutgefäßwachstums unterbleibt in diesem Fall. Beide Prozesse erlauben ein verstärktes Tumorwachstum, was sich in einer schlechteren Prognose widerspiegelt.

geben, die abhängig vom jeweiligen Stadium des Tumors waren. Diese Chemokine zeigten einen engen Zusammenhang mit der Überlebenschance der Tumorpatienten nach einer den Krebs entfernenden Operation: eine hohe Konzentration der Chemokine im Tumor ging mit einer guten Prognose einher. Chemokine sind Eiweiße des Immunsystems, die als Botenstoffe Signale zwischen verschiedenen Zellen vermitteln. Sie bewirken beispielsweise die Rekrutierung von Abwehrzellen des Immunsystems, die sogenannten T-Lymphozyten, die den Tumor gezielt angreifen können. Außerdem beeinflussen

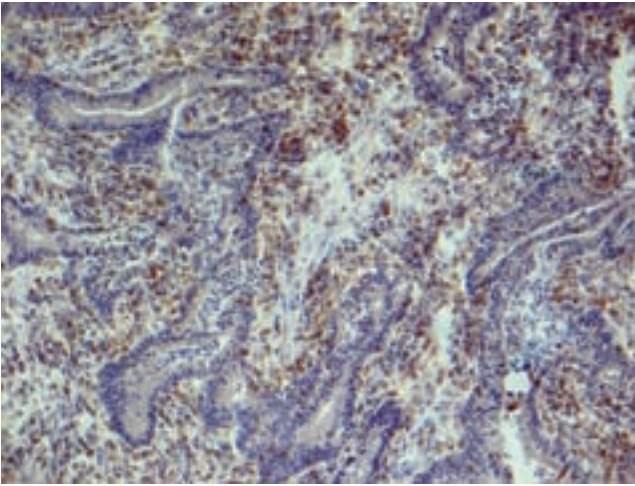


Abbildung 2: Immunhistochemische Färbung von T-Zellen in einem Gewebepreparat aus einem Dickdarmtumor. Die Braunfärbung mit einem spezifischen Antikörper (anti-CD3) zeigt zahlreiche T-Zellen, die zwischen den Drüsenstrukturen der Tumorzellen liegen (Zellkerne blau gefärbt). In diesem Fall handelt es sich um einen Tumor mit guter Prognose, der eine hohe Chemokin-Expression und auch eine hohe Anzahl von intratumoralen T-Lymphozyten aufweist. Vergrößerung: 200-fach

sie die Versorgung des Tumors mit Blutgefäßen. Dieser Prozess wird mit dem Fachbegriff Angiogenese bezeichnet, er ist für das Tumorstadium von großer Bedeutung. In dem von der Stiftung geförderten Projekt wird nun konkret untersucht, ob eine erhöhte Produktion der Interferon-regulierten Chemokine tatsächlich zu einer Hemmung des Tumorstadiums führt. Das Forscherteam untersucht dabei insbesondere die Mechanismen, die diese Hemmung vermitteln. Die erhöhte Chemokin-Produktion könnte wegen einer geringeren Versorgung des Tumors mit Blutgefäßen die Tumorzellen »aushungern« oder einen Einstrom von Immunzellen in den Tumor bewirken, die die Tumorzellen direkt abtöten. Erste Ergebnisse der Arbeitsgruppe deuten daraufhin, dass bei Patienten mit guter Prognose, die eine hohe Konzentration der Chemokine im Tumor aufweisen, auch tatsächlich eine höhere Zahl von Immunzellen in den Darmtumoren vorliegt. Diese Immunzellen oder T-Lymphozyten besitzen den Rezeptor für die cxc-Chemokine auf ihrer Zelloberfläche. Für ihre weiteren Untersuchungen setzt die Münchner Arbeitsgruppe ein neuartiges, genetisch definiertes Mausmodell ein, um zu einem definierten Zeitpunkt in Darmtumoren die Chemokin-Produktion »anzuschalten« oder »auszuschalten«. Dieses Modellsystem bietet einen hohen Grad an experimenteller Kontrolle, es kann somit gezielt nach den kausalen Effekten der

Immun-Botenstoffe gesucht werden. Nach Umsetzung des zunächst auf zwei Jahre angelegten Forschungsprojekts könnte eine leichtere Identifizierung derjenigen Patienten ermöglicht werden, die ein erhöhtes Risiko für einen Krankheitsrückfall tragen. Langfristig würde damit zudem ein neuer Weg der therapeutischen Beeinflussung bei Dickdarmkrebs eröffnet werden.