

Press release

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Barbara Reinke M.A.

09/09/2021

<http://idw-online.de/en/news775478>

Research results, Scientific Publications
Biology, Chemistry, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing
transregional, national



Neuer Ansatz für verbesserte Krebsimmuntherapie entdeckt

Im Rahmen der Studie „ $\Delta 133p53$ enhances metabolic and cellular fitness of TCR-engineered T cells and promotes superior antitumor immunity“ ist es Wissenschaftler:innen der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik und des UCTs der Universitätsmedizin Mainz gelungen, das therapeutische Potenzial eines p53 Isoforms in T-Zellen zu belegen. Durch die Überexpression von $\Delta 133p53$ ist es möglich, die replikative zelluläre Seneszenz in Antigenrezeptor-modifizierten T-Zellen zu umgehen. Dieser Forschungsergebnis könnte zu einer verbesserten adoptiven, T-Zell-basierten Krebsimmuntherapie führen. Die Studienergebnisse sind im Journal for ImmunoTherapy of Cancer veröffentlicht.

Wissenschaftler:innen der Universitätsmedizin Mainz belegen therapeutisches Potenzial von modifiziertem Protein

Ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Tumorerkrankungen ist die Krebsimmuntherapie. Sie basiert auf der Erkenntnis, dass das Immunsystem in der Lage ist, Krebszellen zu erkennen und das Tumorwachstum zu kontrollieren. Allerdings können hemmende Einflüsse in der unmittelbaren Umgebung des Tumors dazu führen, dass keine effektive Immunantwort gegen Krebszellen entsteht. Wissenschaftler:innen der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik und des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen der Universitätsmedizin Mainz (UCT Mainz) haben nun herausgefunden, wie sich diese Hindernisse möglicherweise überwinden lassen: durch gesteigerte Expression der vom Tumorsuppressor p53 abgeleiteten Isoform $\Delta 133p53$. Die Ergebnisse der Studie „ $\Delta 133p53$ enhances metabolic and cellular fitness of TCR-engineered T cells and promotes superior antitumor immunity“ sind in der Fachzeitschrift Journal for ImmunoTherapy of Cancer veröffentlicht.

T-Lymphozyten, auch T-Zellen genannt, können als Teil des menschlichen, erworbenen Immunsystems entartete Körperzellen, wie beispielsweise Krebszellen, erkennen und vernichten. Daher lassen sie sich grundsätzlich für eine gezielte, personalisierte Krebsimmuntherapie nutzen. Ziel dieser Therapieform ist es, das Immunsystem gegen den Krebs zu mobilisieren. Eine erfolgversprechende Strategie stellt die adoptive T-Zell-Therapie dar. Diese basiert auf dem Gentransfer eines sogenannten T-Zell-Rezeptors (TZR). T-Zellen werden aus dem Körper der Patient:innen entnommen und dann ex vivo mit Tumor-spezifischen T-Zellrezeptoren ausgestattet, also gegen Tumorzellen sensibilisiert, damit sie nach dem Rücktransfer in den Organismus gegen die Krebszellen wirksam vorgehen können. Ebenfalls aussichtsreich ist die CAR-Therapie. CAR steht hier für chimäre-antigen Rezeptoren. Die Therapie zeichnet sich dadurch aus, dass entnommene T-Zellen gentechnisch mit einem chimären Antigenrezeptor, also einem gentechnologisch veränderten künstlichen Rezeptor, modifiziert werden. Die veränderten T-Zellen werden anschließend dem Körper der Patient:innen wieder zugeführt, wo sie dann das entsprechende Antigen aufspüren und Krebszellen eliminieren können.

In vielen Tumoren führen jedoch verschiedene Mechanismen zu einer gestörten T-Zellfunktion, sodass keine effektive Immunantwort gegen Krebszellen entstehen kann. Die betroffenen Krebspatient:innen konnten somit bisher nicht von der Krebsimmuntherapie profitieren. Wissenschaftlich bereits bekannt ist, dass die Resistenz der Tumoren weitgehend von der Zusammensetzung des Tumormikromilieus beeinflusst wird, und dass eine starke und langanhaltende T-Zell-Aktivität gegen Krebszellen ein entscheidender Faktor dafür ist, wie gut Tumoren auf die neuartigen Krebsimmuntherapien ansprechen. Daher sind Wissenschaftler:innen der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der

Universitätsmedizin Mainz der Frage nachgegangen, wie T-Zellen durch genetische Veränderungen resistenter gegen Einflüsse im Tumormilieu werden können, die sie in ihrer Aktivität hemmen. Dabei untersuchten die Forscher:innen insbesondere, ob und wie sich verhindern lässt, dass die T-Zellen nach einer bestimmten Anzahl von Zellteilungen verfrüht altern und aufhören sich zu teilen (Seneszenz), also wie ihre Vermehrungsfähigkeit erhalten werden kann.

Im Rahmen der Studie „ $\Delta 133p53$ enhances metabolic and cellular fitness of TCR-engineered T cells and promotes superior antitumor immunity“ konnte gezeigt werden, dass die Modifikation mit $\Delta 133p53$ den Stoffwechsel der T-Zellen so anpasst, dass sich die T-Zellen weiter vermehren und sie dadurch effektiver und widerstandsfähiger werden. $\Delta 133p53$ ist eine p53 Isoform, also ein Protein vom selben Gen und ähnlichem Aufbau, aber unterschiedlicher Funktion des Zellzyklusregulators und Tumorsuppressors p53. Durch die Überexpression von $\Delta 133p53$ ist es möglich, die replikative zelluläre Seneszenz in Antigenrezeptor-modifizierten T-Zellen zu umgehen.

Dieser Forschungsfortschritt könnte zu einer verbesserten adoptiven, T-Zell-basierten Krebsimmuntherapie führen. Darüber hinaus könnten die gewonnenen Erkenntnisse auch wertvolle Therapieansätze für andere Krankheiten im Zusammenhang mit Immunoseneszenz – wie chronische Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen – liefern.

Weitere Informationen:

Originalpublikation: Legscha KJ, Antunes Ferreira E, Chamoun A, et al.; „ $\Delta 133p53$ enhances metabolic and cellular fitness of TCR-engineered T cells and promotes superior antitumor immunity.“; Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e001846.

DOI: 10.1136/jitc-2020-001846

Kontakt

Univ.-Prof. Dr. Matthias Theobald, Direktor der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Mainz, Telefon 06131 17-7281,
E-Mail: direktor-3med@unimedizin-mainz.de

Pressekontakt

Barbara Reinke, Unternehmenskommunikation Universitätsmedizin Mainz,
Telefon 06131 17-7428, Fax 06131 17-3496, E-Mail: pr@unimedizin-mainz.de

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten und jährlich mehr als 350.000 Menschen stationär und ambulant versorgen. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. 3.400 Studierende der Medizin und Zahnmedizin sowie mehr als 600 Fachkräfte in den verschiedensten Gesundheitsfachberufen, kaufmännischen und technischen Berufen werden hier ausgebildet. Mit rund 8.500 Mitarbeitenden ist die Universitätsmedizin Mainz zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de.

contact for scientific information:

Univ.-Prof. Dr. Matthias Theobald,
Direktor der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Mainz,
Telefon 06131 17-7281,

E-Mail: direktor-3med@unimedizin-mainz.de

Original publication:

Legscha KJ, Antunes Ferreira E, Chamoun A, et al.; „ $\Delta 133p53$ enhances metabolic and cellular fitness of TCR-engineered T cells and promotes superior antitumor immunity.“; Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e001846.

DOI: [10.1136/jitc-2020-001846](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001846)

