

## Press release

Universitätsklinikum Freiburg

Johannes Faber

12/19/2024

<http://idw-online.de/en/news845146>

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



## Hautkrebs: Wirkweise von Kombi-Immuntherapie entschlüsselt

**Forscher\*innen des Universitätsklinikums Freiburg finden die Erklärung, warum eine seit langem eingesetzte Kombinationstherapie gegen schwarzen Hautkrebs besser wirkt als die Einzelwirkstoffe / Ergebnisse bieten einen Therapieansatz für viele Krebsarten / Publikation am 19.12.2024 in Nature Immunology**

Eine aktuelle Studie des Universitätsklinikums Freiburg zeigt, weshalb bestimmte kombinierte Immuntherapien bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem Hautkrebs besonders gut helfen können. Die beiden Immuncheckpoint-Therapien verhindern, dass der Tumor die Immunzellen abschaltet. Wie die Freiburger Forscher\*innen nun erstmals zeigen konnten, spielt dabei der IL-21-Signalweg eine entscheidende Rolle, da er wesentliche Immunzellen stärker und gezielter aktiviert. Die Studie wurde am 19. Dezember 2024 im Fachmagazin Nature Immunology veröffentlicht. Die Erkenntnisse bieten jetzt die Möglichkeit, andere Krebstherapien gezielt um diese Immunaktivierung zu erweitern und so Krebstherapien zu verstärken.

„Unsere Ergebnisse sind ein wichtiger Schritt, die Erfolge der Immuntherapie bei Schwarzem Hautkrebs zu verbessern und auf andere Krebsarten zu übertragen. Wir konnten zeigen, dass die Aktivierung des IL-21-Signalwegs entscheidend für den Erfolg der Kombinationstherapie ist“, sagt Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch, Leiter der Studie und Oberarzt an der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg. „Dieser Mechanismus trägt wesentlich dazu bei, dass Patient\*innen mit Hautkrebs unter der Kombitherapie eine stärkere Immunantwort entwickeln und damit bessere Überlebensraten erzielen“, sagt Bengsch, der auch Mitglied des Exzellenzclusters CIBSS - Centre for Integrative Biological Signalling Studies an der Universität Freiburg und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebzforschung am Standort Freiburg ist.

Immunsystem von Patient\*innen brachte die Forschenden auf die richtige Spur

In der Studie wurde das Immunsystem von Patient\*innen untersucht, die mit fortgeschrittenem Schwarzem Hautkrebs, Melanom genannt, im Hauttumorzentrum des Universitätsklinikums Freiburg (Leitung: PD Dr. Frank Meiß) behandelt wurden. Die Betroffenen erhielten Medikamente aus der Gruppe der Immuncheckpoint-Hemmer: entweder als Monotherapie mit dem Wirkstoff Anti-PD-1 oder in eine Doppelimmuntherapie der Hemmstoffe Anti-CTLA-4 und Anti-PD-1. Die Forscher\*innen stellten fest, dass durch die Anti-CTLA-4-Therapie ein Signalweg in den Immunzellen der Patient\*innen verstärkt wurde, der durch den Botenstoff IL-21 hervorgerufen wird. Dadurch wurden erschöpfte Immun-CD8-T-Zellen so umprogrammiert, dass sie in die Bekämpfung des Tumors eingreifen konnten.

Kommunikation verschiedener Immunzelltypen Schlüssel zum Erfolg

„Spannend ist, dass hier ein indirekter Mechanismus vorliegt“, so Bengsch. So werde durch die Anti-CTLA-4-Therapie das IL-21 von sogenannten Helfer-T-Zellen verstärkt produziert und könne so auf die CD8-T-Zellen wirken. Wird diese Kommunikation verhindert, zeigt sich kein Therapieeffekt mehr. Das wiesen die Forscher\*innen zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Robert Zeiser, Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Freiburg, im

Mausmodell nach.

Ergebnisse bieten neue Hoffnung für Patient\*innen mit Hautkrebs

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Kombinationstherapie nicht nur eine quantitativ stärkere Immunantwort auslöst, sondern auch qualitativ zu einer Veränderung der Immunzellen führt. Diese Zellen entwickelten sich hin zu zytotoxischen Effektorzellen, die in der Lage sind, Tumorzellen effektiver zu bekämpfen. „Für Patient\*innen mit Doppelimmuntherapie bedeutet dies wahrscheinlich eine bessere Prognose und längeres Überleben“, so Bengsch.

Ausblick auf zukünftige Forschungen

Die Wissenschaftler\*innen planen nun, die Rolle des IL-21-Signalwegs auch in anderen Krebsarten zu untersuchen. Langfristig könnten die Erkenntnisse zu neuen Kombinationstherapien führen, die noch effektivere Ergebnisse in der Immuntherapie erzielen. Weitere Studien sind notwendig, um die genauen Mechanismen weiter zu entschlüsseln und die Therapieansätze für verschiedene Krebsarten zu optimieren.

contact for scientific information:

Prof. Dr. Dr. Bertram Bengsch  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG  
Department Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin II  
Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie

Telefon: +49 761 270-32870  
Bertram.Bengsch@uniklinik-freiburg.de

Original publication:

Originalpublikation: Efficacy of CTLA-4 checkpoint therapy is dependent on IL-21 signaling to mediate cytotoxic reprogramming of PD-1+CD8+ T cells

DOI: 10.1038/s41590-024-02027-0

Link zur Studie: <https://www.nature.com/articles/s41590-024-02027-0>