

Krebs ist mit 8,8 Millionen verzeichneten Todesfällen im Jahre 2015 eine der Haupttodesursachen weltweit. Seit kurzem gibt es neue, vielversprechende Therapieansätze, welche unter dem Begriff Immuntherapie zusammengefasst werden. Da Krebspatienten für gewöhnlich unter einem eingeschränkten Immunsystem leiden, zielt die Immuntherapie darauf ab, diverse Zellen des Immunsystems zu reaktivieren. Natürliche Killerzellen (NK Zellen) sind Teil des angeborenen Immunsystems und der ersten Verteidigungslinie gegen Tumore. Erste Versuche, in denen aktivierte NK Zellen in Tumorpatienten transplantiert werden, zeigten großartige Erfolge. Leider gibt es Grenzen dieser Erfolgsgeschichte. Tumorzellen zeichnen sich dadurch aus, dass sie sehr wandelbar sind und sich effizient vor der Eliminierung durch Immunzellen verstecken können. Das Konzept des „Immunediting“ beschreibt das Phänomen, dass ein vom Immunsystem ausgehender konstanter Druck Tumore dazu bringen kann, ihr Aussehen dahingehend zu verändern, dass sie resistent gegenüber Immunzellen werden. Dieses Konzept wurde in ausgewählten Tumormodellen (z.B. Chemikalien-induzierte Tumore) experimentell nachgewiesen, jedoch bleibt die Frage offen, ob dieses Konzept auch bei anderen Tumorerkrankungen eine Rolle spielt.

In dem vorliegenden Projekt stellen wir die Hypothese auf, dass Immunediting nicht nur in von chemikalien-induzierten Tumoren existiert. Um diese Hypothese zu beweisen, wählten wir Leukämie als Modellsystem. Bekanntermaßen sind NK Zellen Hauptakteure im Kampf gegen Leukämie. Hier stellen wir nun die Frage, ob NK Zellen auch die Fähigkeit besitzen, Leukämie-Immunediting zu erzwingen. Das Design unserer Studie erlaubt es uns zwischen folgenden zwei potentiellen Szenarien zu unterscheiden: (i) NK Zellen können den Großteil der Tumorzellen eliminieren, versagen aber in der Beseitigung von schon von vorneherein resistenten Tumorklonen (Klonale Selektion) oder (ii) NK Zellen üben Druck auf Tumorzellen aus, wodurch diese ihr Aussehen verändern (klassisches Immunediting). Außerdem zielen wir darauf ab, die der Immunresistenz zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zu bestimmen.

Die Anwendung eines zellulären Barcode-Systems ermöglicht es, einzelne Tumorzellen in Mäusen nachzuverfolgen. Die Kombination aus zellulärem Barcode und Next-Generation-Sequencing wird es gestatten molekulare Veränderungen zu detektieren, die ursächlich dafür verantwortlich sind, dass sich ein Tumor vor dem Immunsystem verstecken kann.

Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, die es dem Tumor erlauben dem Immunsystem zu entkommen, ist ein erster Schritt um das volle Potential von NK Zellen in der Immuntherapie zu nutzen. Schlussendlich wird diese Studie den Weg für neue Therapieansätze ebnen.