



Pressaussendung

Natürliche Killerzellen gegen Neuroblastom im Fokus

Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit im *Cancer and Metastasis Reviews* beleuchtet die vielversprechenden therapeutischen Ansätze, die natürliche Killerzellen (NK-Zellen) zur Bekämpfung von Neuroblastom, einem aggressiven kindlichen Tumor des sympathischen Nervensystems, nutzen. Forscher*innen der St. Anna Kinderkrebsforschung und der Med-Uni Wien zeigen, dass diese Zellen eine zentrale Rolle im Tumormikromilieu spielen und ein hohes Potenzial für innovative Behandlungsstrategien besitzen.

Natürliche Killerzellen (NK) sind wichtige Komponenten des angeborenen Immunsystems und haben die Fähigkeit, gestresste oder transformierte Zellen ohne vorherige Sensibilisierung zu erkennen und abzutöten. Anders als bei T-Zell-basierten Therapien kann bei NK-Zellen auf personalisierte Ansätze verzichtet werden, da sie keine T-Zell-Rezeptoren besitzen. „Das eröffnet die Möglichkeit für sogenannte ‚off-the-shelf‘-Immuntherapien, die schneller und kostengünstiger verfügbar gemacht werden können“, erklärt Sabine Taschner-Mandl, Principal Investigator an der St. Anna Kinderkrebsforschung.

Herausforderungen in der Behandlung des Neuroblastoms

Das Neuroblastom gehört zu den tödlichsten soliden Tumoren bei Kindern, insbesondere in der Hochrisikogruppe, die eine Sterblichkeitsrate von über 50 % aufweist. Immuntherapien, die NK-Zellen einsetzen, sind in der Behandlung von Blutkrebs erfolgreich, doch bei soliden Tumoren, wie dem Neuroblastom, stoßen sie auf erhebliche Herausforderungen. Dies liegt vor allem an der Tumorumgebung, die immunmodulatorische Funktionen übernimmt und eine effektive Immunantwort erschwert.

Das Tumormikromilieu (TME) beim Neuroblastom ist nur gering immunogen und durch eine schwache Infiltration von T- und NK-Zellen gekennzeichnet. Diese geringe Immunogenität wird teilweise durch die niedrige Mutationslast der Tumorzellen verursacht. „In niedrigem Risiko befindliche Neuroblastome weisen eine erhöhte Infiltration von T- und NK-Zellen auf, die mit besseren klinischen Ergebnissen korrelieren“, sagt Irfete Fetahu von der Med-Uni Wien. Bei Hochrisiko-Neuroblastomen hingegen tragen Immuncheckpoint-Moleküle, stromale und myeloische Zellen zur Immununterdrückung bei.

Neue therapeutische Ansätze und Fortschritte

Trotz der beschriebenen Hürden gibt es vielversprechende Fortschritte. Eine der führenden immuntherapeutischen Strategien bei Neuroblastomen setzt auf Antikörper gegen das tumorassoziierte Disialogangliosid GD2. NK-Zellen können die Fc-Fragmente dieser Antikörper erkennen und durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) die Tumorzellen angreifen. Klinische Studien mit dem Anti-GD2-Antikörper Dinutuximab haben signifikante Verbesserungen in den Überlebensraten von Neuroblastom-Patienten gezeigt und sind mittlerweile Standardbehandlung.

Ein weiterer Fortschritt ist die Entwicklung genetisch veränderter NK-Zellen, die mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) ausgestattet sind. Diese CAR-NK-Zellen können die tumorspezifischen Rezeptoren besser erkennen und gezielt angreifen. „CAR-NK-Zellen haben das Potenzial, sicherer und wirksamer als CAR-T-Zellen zu sein, da sie kürzer im Körper verbleiben und weniger Nebenwirkungen hervorrufen“, so die Ersuatorin Magdalena Rados von der St. Anna Kinderkrebsforschung.

Ein Hauptproblem bleibt jedoch die begrenzte Immunüberwachung durch NK-Zellen. Tumorzellen entwickeln Mechanismen, um der Immunabwehr zu entgehen, zum Beispiel durch die Herabregulierung von MHC-Klasse-I-Molekülen, die normalerweise von NK-Zellen erkannt werden. Forscher*innen suchen daher nach Wegen, um die Funktion der NK-Zellen in der Tumorumgebung zu stärken und deren Unterdrückung zu überwinden.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Kombination von NK-Zell-Therapien mit bestehenden Behandlungen wie Chemotherapie oder anderen immunmodulatorischen Wirkstoffen, um die Langzeitwirksamkeit zu verbessern. Erste präklinische Studien haben gezeigt, dass die Verabreichung von NK-Zellen in Kombination mit Anti-GD2-Antikörpern die Überlebensrate bei Hochrisiko-Neuroblastomen signifikant verbessern kann, so Rados.

Fazit

Die Rolle von NK-Zellen in der Tumorabwehr ist äußerst komplex und ihre therapeutische Anwendung bei soliden Tumoren wie dem Neuroblastom steckt noch in den Anfängen. Doch die Fortschritte in der Forschung eröffnen neue Möglichkeiten, um das therapeutische Potenzial dieser Zellen zu erschließen und zukünftig besser in der klinischen Praxis zu nutzen. „Die nächsten Jahre werden entscheidend sein, um zu sehen, wie sich NK-Zell-basierte Therapien in der klinischen Praxis entwickeln“, betont Taschner-Mandl.

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien für die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und zu verbessern. Unter Einbeziehung der spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen arbeiten Forschungsgruppen auf den Gebieten Tumorgenomik und -epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung gemeinsam daran, neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärztinnen und Ärzte in Einklang zu bringen und das Wohlergehen der jungen Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern. www.ccri.at & www.kinderkrebsforschung.at.

Peter Illetschko

Science Communication Manager

M +43 664 547 72 95

peter.illetschko@ccri.at www.ccri.at