

# Die Macht der T-Zellen

»  
**Die Zellen  
werden unsere  
Möglichkeiten  
grundlegend  
erweitern.**

« PHILIPP BECKHOVE

54



## Sie können zerstören, bremsen, heilen — und die Medizin grundlegend verändern. In Regensburg arbeiten Forschende daran, T-Zellen zu verstehen und so umzuprogrammieren, dass sie Leiden wie Krebs und Autoimmunerkrankungen heilen können. Ein Rundgang durch das Leibniz-Institut für Immuntherapie.

Text CHRISTIAN HEINRICH Fotos SEBASTIAN LOCK

Die Zellen, die von Zerstörung bis Heilung zu allem fähig sind, messen im Durchmesser gerade einmal ein Zehntel eines Haares. Sie gehören zum Immunsystem des Menschen und verkörpern, fragt man Philipp Beckhove, »eine völlig neue Idee von Medizin.« Beckhove ist wissenschaftlicher Direktor am Regensburger Leibniz-Institut für Immuntherapie, kurz LIT, an dem sich alles um T-Zellen dreht. Deren Potenzial fasst er wie folgt zusammen: »Sie werden die Möglichkeiten, Krankheiten zu behandeln, grundlegend erweitern.«

Beckhoves Büro befindet sich im zweiten Stock eines modernen, großzügig verglasten Gebäudes, das auf dem Gelände des Uniklinikums Regensburg steht. Auf den Stationen in unmittelbarer Nähe werden Menschen mit Krebs, Autoimmunerkrankungen und Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen behandelt. Im LIT wird erforscht, was ihnen in Zukunft — und im Rahmen von Studien auch schon jetzt — helfen könnte. »Diese Nähe ist für uns wichtig und auch sehr hilfreich«, sagt Philipp Beckhove. An kaum einem Ort liegen Forschung und klinische Anwendung so nah beieinander wie hier.

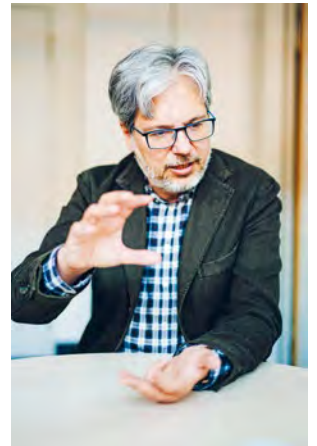
Wie nah, das zeigte sich Beckhove vor etwa einem Jahr in einem Moment, an den er sich wie gestern erinnert. Er war auf dem Flur unterwegs, da öffnete sich die Tür eines Labors und einer seiner Doktoranden winkte ihn aufgeregt herbei. Auf dem Bildschirm eines Hochleistungsmikroskops sah Beckhove den Grund für die Aufregung: ein bläuliches kugelförmiges Gebilde, das sich einer etwas größeren violetten Kugel annähert; die Stelle, an der sie aufeinandertreffen, leuchtet in grellem Gelb. Sie wussten natürlich genau, was sie da durchs Okular sahen: eine T-Zelle, die an eine etwas größere Krebszelle andockt und Wirkstoffe ausschüttet, um sie zu zerstören. »Diesen Ablauf kannten wir schon lange,

sagt Beckhove heute. »Aber dies einmal wirklich zu beobachten, zum ersten Mal und in Echtzeit — das werde ich nicht vergessen.«

Seinem Team war es an diesem Tag gelungen, nicht nur das Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie zu beobachten, einer hochmodernen, personalisierten Form der Immuntherapie, die sie am LIT intensiv beforschen und in der Uniklinik auch schon erproben. Sie konnten auch die von der T-Zelle produzierten Wirkstoffmoleküle und ihre gezielte Ausschüttung gegen die Tumorzelle sichtbar machen. Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden Patientinnen und Patienten körpereigene T-Zellen wie der kugelförmige Lymphozyt entnommen und im Labor gentechnisch so verändert, dass sie Krebszellen gezielt erkennen und angreifen können. Dafür versieht man die Oberfläche der T-Zellen mit einer Art künstlichem Sensor, mit dem sie Tumorzellen anhand bestimmter Merkmale aufspüren können. Anschließend werden die veränderten T-Zellen zurück in den Körper gegeben, wo sie die Krebszellen gezielt aufspüren, bekämpfen und zerstören sollen.

Und lange hat man das Immunsystem tatsächlich in erster Linie so betrachtet: als Abwehrtruppe gegen Eindringlinge von außen, etwa gegen Viren oder Bakterien, die es zu eliminieren gilt. Seit einigen Jahrzehnten wird aber immer deutlicher, dass es auch im Inneren des Körpers patrouilliert, Gefahren erkennt und eindämmt. So identifiziert es etwa defekte körpereigene Zellen und kann gegen Krebs aktiv werden. Und: Es hilft dem Körper, entstandenen Schaden zu heilen.

»Inzwischen wissen wir, dass das Immunsystem auch an der Regeneration und Reparatur von Geweben beteiligt ist«, sagt Beckhoves Kollege Markus Feuerer, der am LIT den Forschungsbereich »Immunologie« leitet und stellvertretender wissenschaftlicher Direktor des Instituts ist. Doch wie so vie-



56



»  
**Wenn wir  
diese Ansätze  
kombinieren,  
bekommen  
wir eine Art  
Super-T-Zelle.**

« LUCA GATTINONI

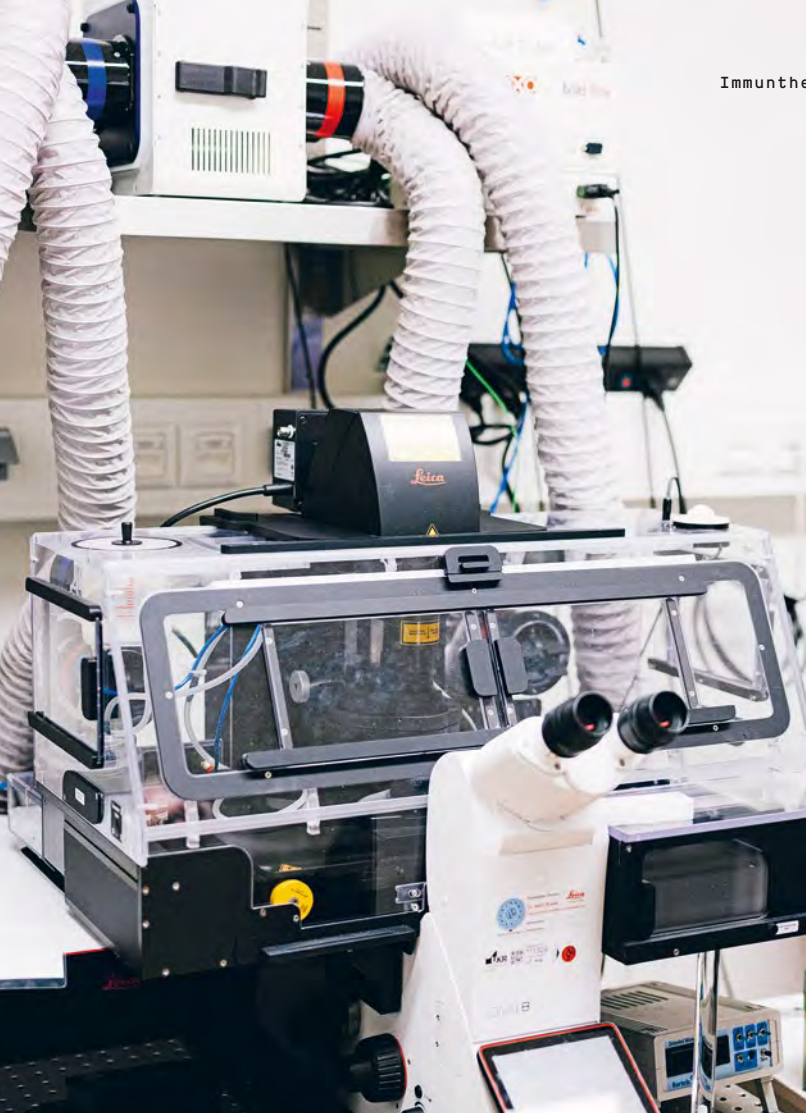


»

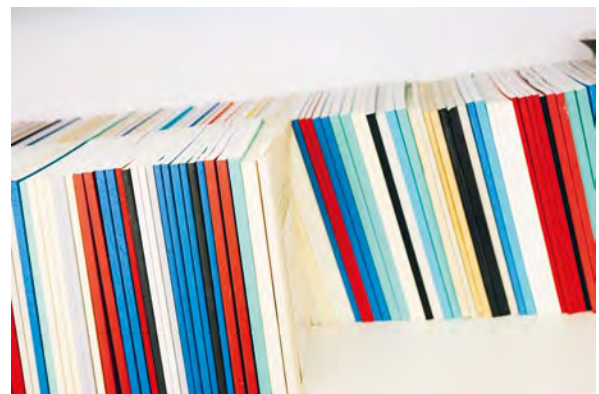
## Wir fragen früh: Ist das wirksam, sicher, umsetzbar?

«

SIMONE THOMAS



57



les im Körper folgen auch diese Reparaturprozesse einem empfindlichen Gleichgewicht. Wird zu viel repariert, kann das schaden. Nach einem Herzinfarkt etwa ersetzt der Körper abgestorbenes Herzmuskelgewebe zum Teil durch Bindegewebe. »In gewissem Maße ist das auch notwendig«, sagt Feuerer. »Nimmt dieser Prozess aber überhand, kommt es zur Fibrosierung, also zu einer Vernarbung, die die Funktion des Herzens empfindlich beeinträchtigen kann.«

Das ist der Moment, in dem eine Art von T-Zellen ins Spiel kommt, die in gewisser Weise die Gegenspieler zu hochaktiven Angriffszellen wie dem kugelförmigen Lymphozyten aus der CAR-T-Zell-Therapie darstellen: regulatorische T-Zellen. Sie dämpfen Immunreaktionen und helfen, das System im Gleichgewicht zu halten. Ihre Entdeckung durch den Immunologen Shimon Sakaguchi hat den Blick auf die T-Zellen grundlegend verändert. Nicht ohne Grund erhielt der japanische Forscher, der regelmäßig am LIT zu Gast ist, im vergangenen Jahr den Medizinnobelpreis.

Regulatorische T-Zellen können Gewebereparaturen voranbringen und koordinieren und auf diese Weise einer überschießenden Narbenbildung entgegenwirken. Und das kann bei einer Vielzahl an Prozessen nützlich sein: Die Folgen eines Herzinfarkts, aber auch von Schlaganfall, Leber- und Lungenfibrose könnten auf diese Weise abgedämpft werden. Dazu könnten potenziell alle Autoimmunerkrankungen mithilfe regulatorischer T-Zellen abgeschwächt werden — von chronischen Darmentzündungen über Multiple Sklerose bis hin zu rheumatoider Arthritis.

Was nach einer kühnen Vision für eine weit entfernte Zukunft klingt, erproben Wissenschaftler am LIT bereits heute in der Klinik. Patientinnen und Patienten, die ein Organ transplantiert bekommen haben — etwa Knochenmark im Rahmen einer Krebstherapie oder eine neue Niere —, entwickeln häufig eine Abstoßungsreaktion. Um diese zu verhindern oder zu behandeln, werden neuerdings regulatorische T-Zellen eingesetzt. Im zum LIT gehörigen José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC) werden diese isoliert und weiterverarbeitet. Nur wenige hundert Meter von den übrigen Forschungslaboren des Instituts entfernt, geschieht das unter ganz besonderen Bedingungen: im Reinraum zur Herstellung von Zelltherapeutika, dessen Luft und Umfeld engmaschig kontrolliert werden, um Kontaminationen zu vermeiden. »Das JCC ist wie ein pharmazeutisches Unternehmen organisiert, nur dass wir keine Tabletten, sondern

»

**Wir haben gelernt,  
das Feuer des  
Immunsystems zu  
entfachen, ohne  
uns zu verbrennen.**

«

HINRICH ABKEN

Zelltherapien herstellen«, sagt Matthias Edinger, der im Klinikum arbeitet und das JCC leitet.

Die Labore, der Reinraum, die Nähe zur Klinik. Dass sie in Regensburg alle an einem Ort versammelt sind, hat das LIT zu einem Magneten für die Koryphäen der T-Zell-Forschung gemacht. Auch Professor Hinrich Abken arbeitet deshalb hier. Der 68-jährige gilt als einer der Pioniere der CAR-T-Zell-Therapie. In den 1990er Jahren war er maßgeblich an der Entwicklung ihres Prinzips beteiligt und hat seitdem immer neue Wege gefunden, die Methode zu verbessern. »Nach anfänglichen Schwierigkeiten haben wir mit den Jahren gelernt, das Feuer des Immunsystems so zu entfachen, dass wir es nutzen können, ohne uns zu verbrennen.«

Inzwischen können sie so ganz realen Patienten helfen. Die CAR-T-Zell-Therapie ist erfolgreich bei Blutkrebs und aussichtsreich auch für andere Erkrankungen. Sie hat allerdings ihre Herausforderungen, denn die Entnahme der Zellen und deren gentechnische Bearbeitung im Labor sind bis heute extrem aufwändig und von Patientin zu Patient individuell.

Doch genau das ist im Begriff, sich zu ändern. Gleich mehrere Forschende am LIT, darunter Markus Feuerer und Hinrich Abken, arbeiten an einer radikal neuen Methode: Die T-Zellen wollen sie nicht mehr im Labor umprogrammieren — sondern direkt im Körper. Ermöglichen sollen das spezielle Nanopartikel, winzige Transporter, die ihre genetische Fracht gezielt an Immunzellen abgeben.

»Wenn sich die Methode etabliert, dann wäre das ein Durchbruch: Aus einer hochspeziellen Therapie würde eine breite Behandlungsmöglichkeit«, erklärt Hinrich Abken, seine Augen leuchten. Dabei gehe es nicht allein um die Bekämpfung von Tumoren, die Möglichkeiten seien viel weitreichender. »Wir haben am Institut eine Bibliothek von über 2.000 Zielstrukturen, mit denen wir die T-Zellen mit gentechnischen Methoden gezielt ausrichten können. Man könnte zum Beispiel verschiedene Eiweiße, aber auch Lipide oder Zuckermoleküle auf der Oberfläche der Tumorzellen ansteuern oder auch andere Substanzen«, sagt Abken. Dann fügt er lächelnd an: »Hätte ich nochmal ein Forscherleben, würde ich direkt bei den T-Zellen weitermachen. Denn hier spielt in der Medizin derzeit die Musik.«

Allen Zwischenerfolgen zum Trotz, bleibt noch immer eine Vielzahl an Hürden, die es für die Forschenden zu nehmen gilt. Eines dieser Probleme ist die sogenannte T-Cell-Exhaustion: T-Zellen erschöpfen — nach einiger Zeit verlieren sie an Schlagkraft. Zu diesem Phänomen forscht Luca Gattinoni, der vom US-amerikanischen National Cancer Institute nach Regensburg gekommen ist. Besonders interessant sind für ihn frühe, wenig differenzierte T-Zell-Typen, die — vereinfacht gesagt — noch jünger und frischer sind. Sie ermüden weniger rasch und halten so länger durch. »Normalerweise machen sie weniger als zehn Prozent der T-Zellen in CAR-T-Zell-Therapie-Produkten aus«, erklärt Gattinoni. »Wenn wir ihren Anteil erhöhen, können wir das Phänomen der Erschöpfung deutlich verringern.«

Zugleich sucht Gattinonis Team nach Wegen, T-Zellen gezielt robuster zu machen: In einem Projekt entwickeln sie genetische Schaltkreise, die frühe Erschöpfungssignale in den Zellen erkennen und den Erschöpfungsprozess direkt stoppen sollen. Die Zellen erschöpfen dadurch weniger und später. Die Forschenden widmen sich außerdem dem Energiestoffwechsel der T-Zellen und nehmen dabei unter anderem den Einfluss von Mitochondrien in den Blick, den Kraftwerken der Zelle. Luca Gattinoni ist zuversichtlich: »Wenn wir

diese Ansätze kombinieren, bekommen wir eine Art Super-T-Zelle, die nicht so schnell müde wird.«

Philipp Beckhove hat als wissenschaftlicher Direktor das große Bild vor Augen. Er sieht mit Freude, wie sein Team Projekt für Projekt neue Möglichkeiten erschließt. Doch das ist für ihn erst der Anfang, denn die Biotechnologie mache riesige Fortschritte: »Bald können wir T-Zellen so gezielt umprogrammieren, dass sie bestimmte Substanzen produzieren und am gewünschten Ort ausschütten — ganz so, wie mein Doktorand und ich es damals am Mikroskop mitverfolgen durften.« Schon die Wirkstoffe, die der violette T-Lymphozyt unterm Okular ausschüttete, hatten sie eigens am LIT konzipiert und als Genschnipsel in sein Erbgut eingebaut. Künftig lassen T-Zellen sich dann womöglich als körpereigene, lebende Medikamentenfabriken nutzen. »In Kombination mit Sensoren und genetischen Schaltern, die ihr Verhalten steuern, könnte das ein echter Gamechanger werden«, sagt Philipp Beckhove.

Das klingt verheißungsvoll, wie lange es dauert, bis T-Zellen in der Breite eingesetzt werden, ist allerdings noch ungewiss. Die gute Nachricht: Der Sprung vom Labor zur Klinik ist längst geglückt. Wie erwähnt: Auch die Forschenden am LIT behandeln bereits Patientinnen und Patienten.

Das hat auch mit Simone Thomas zu tun. Am Institut hat sie ein Auge darauf, dass neue Erkenntnisse so schnell wie möglich den Weg in die Klinik finden. Die Ärztin ist für die sogenannte Translation zuständig, den Transfer von der Forschung in die Anwendung. »Wenn wir einen aussichtsreichen therapeutischen Ansatz haben, stellen wir früh die entscheidenden Fragen: Ist das wirksam, ist es sicher, ist es umsetzbar?« Auch die Frage nach dem »medical need« sei entscheidend. »Gibt es aus medizinischer Sicht Bedarf für diese Therapie?« Ihre konstruktiv-kritische Rolle besteht darin, Hürden zu überwinden und den Weg zu ebnen. Im besten Fall gibt es dann Ausgründungen, die genügend Kapital einsammeln, um den teuren und aufwändigen Weg hin zur Zulassung als Medikament gehen zu können — etwa von Risikokapitalgebern oder größeren pharmazeutischen Partnern.

Diese Aufbruchsstimmung ist am LIT überall zu spüren. Spricht man mit den Menschen hier über die zerstörerischen, regulierenden und heilenden T-Zellen, wird klar: Vieles ist noch Zukunftsmusik. Aber daran, dass diese Zukunft längst begonnen hat, bleibt nach einem Tag in Regensburg kein Zweifel.