



Neuer Therapieansatz in der Behandlung von Darmkrebs identifiziert

(Wien, 18-06-2020) Eine Studiengruppe der MedUni Wien hat einen bisher unbekannt **Mechanismus der Darmkrebsentstehung identifiziert: Das bakterielle Mikrobiom aktiviert den so genannten Immuncheckpoint Ido1 in den Paneth-Zellen im Magen- und Darmtrakt und verhindert dadurch lokale Darmentzündungen. Es entstehen dadurch aber auch immunsupprimierte Nischen, in denen sich Darmtumoren entwickeln können. Die Paneth-Zellen sind damit ein neues zelluläres Ziel für immunbasierte Therapien. Die Studie wurde aktuell im Nature-Journal Communications Biology veröffentlicht.**

Tumoren haben Mechanismen entwickelt, um vom körpereigenen Immunsystem unentdeckt zu bleiben und Angriffen zu entgehen. Sie begrenzen die humoralen und zellulären Immunaktivitäten im umgebenden Bindegewebe (Stroma) und machen Tumoren resistent gegen Therapien. Die Sensibilisierung von Tumorzellen für einen Immunangriff ist daher eine wichtige Strategie, um mit Methoden der Immuntherapie erfolgreich zu sein. Die zugrundeliegenden Mechanismen, wie Tumoren dem Immunsystem entgehen, sind jedoch noch wenig bekannt.

Paneth-Zellen sind Drüsenzellen im Magen- und Darmbereich und unterstützen die Teilung von Darmstammzellen. Die ForscherInnen der MedUni Wien rund um Robert Eferl vom Institut für Krebsforschung (Mitglied des Comprehensive Cancer Centers CCC der MedUni Wien und des AKH Wien) entdeckten, dass Paneth-Zellen, die das Enzym Ido1 (Indoleamin-2,3-Dioxygenase-1) produzieren, in der Stammzellnische von Darmkrypten und Tumoren die Funktion des Immunsystems gegen Darmkrebs behindern.

Die ForscherInnen haben in sogenannten ApcMin-Mäusen, die durch eine Mutation Darmtumoren entwickeln, den Transkriptionsfaktor Stat1 in Darmepithelzellen ausgeschaltet. In Folge entwickelten sie kleinere und wenig aggressive Tumoren. Außerdem waren diese Tumoren mit Immunzellen, die in der Tumorabwehr eine Rolle spielen, infiltriert. Darunter waren zytotoxische T Lymphozyten.

Die Studiengruppe untersuchte daraufhin diese Tumoren mit der RNA-Sequenzierungstechnik genauer und stellte fest, dass die Stat1-defizienten Tumore eine reduzierte Expression des Ido1 Gens zeigen. Ido1 codiert für ein Enzym, das den Metaboliten Kynurenin herstellt. Kynurenin unterdrückt die Immunantwort im Tumor und fördert damit das Tumorwachstum.

Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass ApcMin-Tumoren mit einem intakten Stat1 Gen spezielle Zellen enthalten, die Ido1 exprimieren. Ähnliche Zellen wurden auch in humanen



Darmpolypen entdeckt. Diese Zellen fehlten in den Stat1-defizienten ApcMin Tumoren. Die weitere Charakterisierung hat ergeben, dass es sich bei diesen speziellen Zellen um panethartige Zellen handelt. Paneth-Zellen finden sich auch im normalen Darm in den Stammzellarealen, die für die Regeneration der Darmschleimhaut verantwortlich sind.

Die Ido1-Expression in den Panethzellen wird durch die Interaktion mit dem bakteriellen Mikrobiom angeregt. Eferl dazu: „Laut unserer Hypothese induziert das bakterielle Mikrobiom den Immuncheckpoint Ido1 in den Panethzellen und verhindert dadurch lokale Darmentzündungen. Es entstehen dadurch aber auch immunsupprimierte Nischen, in denen sich Darmtumoren entwickeln können. Die Ido1-exprimierenden Panethzellen sind damit ein zelluläres Ziel für immunbasierte Therapien.“

Service: Communications Biology

IDO1+ Paneth cells promote immune escape of colorectal cancer

Pflügler, S., Svinka, J., Scharf, I. et al. IDO1+ Paneth cells promote immune escape of colorectal cancer. *Commun Biol* 3, 252 (2020). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0989-y>
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-0989-y>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.