

## Natürliche Killerzellen: Beitrag zur Abwehr von Tumorzellen

Im Gegensatz zur T-Zell-vermittelten, MHC-spezifischen Immunität wurde die Bedeutung der sogenannten natürlichen Killer(NK)-Zellen bei der Abwehr von Tumoren und Virusinfektionen über lange Zeit nur am Rande beachtet, und erst in den letzten Jahren kam es zu einer deutlichen Belebung der NK-Zell-Forschung.

Die in den 70er Jahren von Klas Kärre (Stockholmer Karolinska-Institut) formulierte «**missing self**»-Hypothese besagte, dass NK-Zellen dann zu Killern werden, wenn sie auf MHC-Klasse-I-defiziente Zielzellen treffen. Tatsächlich wurde seine Hypothese inzwischen bestätigt, durch die Entdeckung einer ganzen Reihe inhibierender NK-Rezeptoren, welche spezifisch für MHC-Klasse-I-Moleküle sind. Diese Rezeptoren sorgen dafür, dass NK-Zellen nicht die eigenen MHC-positiven Zellen angreifen. Gewisse Tumorzellen sowie virusinfizierte Zellen verlieren ihre MHC-Klasse-I-Expression und können dadurch den MHC-spezifischen T-Zellen entweichen. Sie werden dadurch aber auch zu einem potentiellen Opfer der NK-Zellen. NK-Zellen funktionieren also in einer komplementären Weise zu T-Zellen.

Über die In-vivo-Aktivierung und Rekrutierung von NK-Zellen liegen allerdings bislang wenig Daten vor. Zwar weiss man, dass verschiedene Zytokine dabei mitwirken, doch die Rolle der Zielzelle, z.B. der Tumorzelle, bei diesen frühen Ereignissen ist unbekannt. Die Gruppe von Klas Kärre hat nun gezeigt, dass die Rekrutierung und Aktivierung von NK-Zellen MHC-spezifisch zu erfolgen scheint, und zwar unabhängig von T- und B-Zellen. Die direkte Erkennung von feh-

lenden MHC-Molekülen auf intraperitoneal applizierten Tumorzellen führte zu einer vermehrten Anzahl von NK-Zellen, deren lytische Aktivität deutlich gesteigert war. Direkte Interaktionen zwischen NK-Zellen und Tumorzellen waren zudem notwendig für die Sekretion von IFN $\gamma$  durch die NK-Zellen, einem wichtigen Zytokin mit Signalwirkung u.a. auf T-Zellen und Makrophagen.

Das Neue an diesen Resultaten ist, dass NK-Zellen in vivo durch den direkten Kontakt mit Tumorzellen und abhängig von der fehlenden MHC-Klasse-I-Expression auf diesen Tumorzellen aktiviert werden können. Während die dafür verantwortlichen aktivierenden NK-Rezeptoren teilweise schon entdeckt wurden, liegt die Natur der entsprechenden Liganden auf Tumorzellen bislang noch weitgehend im Dunklen. Es ist jedoch denkbar, dass diese Eigenschaften der NK-Zellen in Zukunft zur Entwicklung von Immuntherapien genutzt werden könnten. Vorstellbar wäre eine Sensitivierung von Tumoren auf NK-Zellen durch gezielte Verminderung der MHC-Klasse-I-Expression, z.B. mittels Einschleusung viraler Genprodukte wie ICP47, oder auch Impfstrategien zur Aktivierung von NK-Zellen, die dann zur Abwehr von Tumoren beitragen.

J Exp Med 2000;191:129–38.

[www.jem.org](http://www.jem.org)

[www.jem.org/cgi/content/full/191/1/129](http://www.jem.org/cgi/content/full/191/1/129)

Jörg Seebach, Universitätsspital Zürich