

Louisa Kühne

Dr. med.

## **Regulierung humaner Natürlicher Killer Zellen durch den redox-aktiven Immunmodulator WF10 (Immunokine ®)**

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Meuer

In Tierversuchen wurde eine anti-Tumor-Wirkung des Immunmodulators WF10 gezeigt. Eine mögliche Erklärung dafür ist eine WF10-bedingte Steigerung der NK-Zell-Zytotoxizität. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des Immunmodulators WF10 auf die zytotoxische Aktivität humaner Natürlicher Killer Zellen untersucht. Eine differentielle zeitabhängige Regulierung der zytotoxischen Aktivität gegen Tumorzelllinien wurde nachgewiesen. Die Wirkung von WF10 auf die Zytotoxizität folgte einer S-förmigen Kinetik, in der eine initiale moderate Steigerung der Zytotoxizität von einer Inhibierung gefolgt wurde. Die stimulierende Wirkung von WF10 auf die NK-Zell-Aktivität war nur vorhanden bei einer gleichzeitigen Aktivierung durch multiple aktivierende Rezeptoren, oder in Verbindung mit der Aktivierung durch Zytokine. Diese Art der Aktivierung kann als Kostimulation gesehen werden. WF10 stimulierte die zytotoxische Aktivität unabhängig von proximalen Rezeptor-assoziierten Signalwegen. Allerdings, führte WF10 zu einer vermehrten Proportion von NK-Zellen in Konjugaten mit Zielzellen. Diese Beobachtung wurde als vermehrte Adhäsion von NK-Zellen an Zielzellen gedeutet, und veranlasste die Untersuchung der Wirkung von WF10 auf das aktivierbare Adhäsionsmolekül LFA-1. Die Aktivität von LFA-1 wurde in Verbindung mit IL-15 durch WF10 kostimuliert. Zusammenfassend, konnte in dieser Arbeit eine vorübergehende, kostimulatorische Steigerung der NK-Zell-Zytotoxizität gezeigt werden, die vermutlich durch eine LFA-1-abhängige Steigerung der Zell-Zell-Adhäsion vermittelt wird.