

Brigitte Neuber

Dr. sc. hum.

Untersuchungen zur immunmodulierenden Wirkung von Lenalidomid auf spezifische T-Lymphozyten

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Goldschmidt

Ein vielversprechender Ansatz für die Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) ist die Immuntherapie mittels dendritischer Zellen (DC) und die damit verbundene Generierung von tumorspezifischen CD8⁺-T-Lymphozyten (CTLs). Jedoch konnte bisher, wahrscheinlich aufgrund von immunsuppressiven Einflüssen des Tumors, kein klinischer Benefit durch diese Therapieform erreicht werden. Ein Lösungsansatz könnte die Verwendung der immunmodulierenden Substanz (IMiD[®]) Lenalidomid als mögliches Adjuvans sein. Lenalidomid, welches neben antineoplastischen auch immunstimulierende Wirkmechanismen bei Patienten mit MM zeigt, könnte eine erhöhte Aktivität der tumorspezifischen CTLs induzieren und auf diese Weise dazu beitragen, die Tumorzellen – trotz derer immunsupprimierenden Einflüsse – effektiv zu eliminieren.

Das Ziel der Arbeit war, die immunmodulierende Wirkung von Lenalidomid auf MM-spezifische CTLs zu untersuchen. Die Arbeit ist als Vorstudie für den Einsatz von Lenalidomid als mögliches Adjuvans in der DC-basierenden Vakzinierung von MM-Patienten gedacht.

Die Untersuchungen erfolgten anhand eines *in vitro*-Modells, für das die immunologisch relevanten Zellen aus dem peripheren Blut und aus Knochenmarkaspiraten von gesunden Spendern sowie von MM-Patienten und Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unbekannter Signifikanz gewonnen wurden. Innerhalb des *in vitro*-Modells wurden MM-spezifische CTLs mithilfe von autologen Tumorpeptid-gepulsten DCs in Anwesenheit von Lenalidomid generiert. Diese MM-spezifischen CTLs waren in der Lage, das HM1.24 zu erkennen, welches hoch exprimiert auf allen MM-Zellen vorkommt. Im Anschluss erfolgte nach einer Antigen-spezifischen Aktivierung die Analyse einer möglichen stimulierenden Wirkung von Lenalidomid auf die HM1.24-spezifischen CTLs.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass:

1. Lenalidomid signifikant die Generierung von MM-spezifischen CTLs steigert. Es wurde nachgewiesen, dass der immunmodulierende Einfluss von Lenalidomid eine erhöhte Zellexpansion der HM1.24-spezifischen CTLs innerhalb einer 12- bis 14-tägigen IMiD-Exposition bewirkt, unabhängig davon, ob die Exposition zu Beginn der Generierung oder im Status reifer CTLs erfolgt.

2. Lenalidomid die Aktivität von MM-spezifischen CTLs erhöht. Durch den immunstimulierenden Einfluss von Lenalidomid wurde erfolgreich eine signifikant gesteigerte Sekretion des Zytokins Interferon- γ sowie der Zytotoxine Perforin und insbesondere Granzym B der HM1.24-spezifischen CTLs erzielt.
3. Lenalidomid die Entwicklung eines Gedächtnis-Immunphänotyps der MM-spezifischen CTLs induziert: Es wurde aufgezeigt, dass die Exposition der CD8⁺-T-Zellen mit Lenalidomid – aktivierungsunabhängig – die Expression von CD45RA signifikant mindert und gleichzeitig die Expression des Differenzierungsmarkers CD45R0 signifikant erhöht, wodurch der Immunphänotyp der spezifischen T-Zellen denen von Gedächtnis-T-Zellen entspricht.

In dieser Arbeit wurde eine durch Lenalidomid induzierte signifikante Immunstimulation von MM-spezifischen CTLs belegt, deren Effekt durch eine verlängerte Lenalidomid-Exposition auf die CTLs verstärkt wurde.