Conrad Rauber
Dr. med.

Ein Toll-like Rezeptor 7 und 8-Ligand als Adjuvans der Radiotherapie in gastrointestinalen Tumoren

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum/DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. P. E. Huber

Die angeborene und adaptive Immunität führt zu einer Antitumorantwort des Organismus gegen den Tumor. Diese Antwort kann in seltenen Fällen zu Spontanremissionen führen.
Das Maß der Tumorimmunzellinfiltration beeinflusst die Prognose der Erkrankung.
Die Aktivierung der Immunzellen wird bestimmt durch aktivierende sowie hemmende Zytokine des Immunsystems sowie des Tumors selbst.
Zielsetzung dieser Doktorarbeit war den Einfluss von Toll-like Rezeptor Aktivierung 7 und 8 durch 3M-011 mit und ohne Bestrahlung auf die Antitumorantwort zu untersuchen.
Hierzu wurden im Mausmodell in syngenen CT26-Kolon- und Panc02-Pankreaskarzinommodellen NK-Zellen, CD8+ zytotoxische T-Zellen und dendritische Zellen depletiert.
Hierbei zeigten sich als Haupteffektoren der angeborenen Immunantwort NK-Zellen, der adaptiven Immunantwort die zytotoxischen CD8(+)-T-Zellen. Wurden beide gleichzeitig depletiert erlosch die Antitumoraktivität von 3M-011.
Bei Kombination von 3M-011 und perkutaner Bestrahlung hatte die Depletion von NK-Zellen keinen Einfluss auf die Antitumorantwort. Nach Depletion von CD8(+)-T-Zellen erlosch die Antitumorantwort.
An der Schaltstelle zwischen diesen beiden Systemen stehen Antigen präsentierende Zellen wie dendritische Zellen und Makrophagen. Depletion von dendritischen Zellen verhinderte eine effektive Antitumorantwort unabhängig von der Therapiegruppe.
Im CT26 Mausmodell führte Bestrahlung und 3M-011 zu einer vollständigen Tumorimmunität, auch bei erneuter Inokulation von Tumorzellen.
Die intrazelluläre Signaltransuktion von 3M-011 und Bestrahlung führt über NF-Kappa B zu einer nachgeschalteten Zytokinsekretion.
Es kommt zu Sekretion proinflammatorischer Zytokine (TNF-Alpha, Interferon-Gamma, MCP-1, IL-6, IL12p70), die die Antitumorantwort mediieren.