

Oliver Hölsken
Dr. med.

Role of CD4⁺ T Cells and CD14⁺ Myeloid Cells for Sustained Effector Functions of Human Cytokine-activated Natural Killer Cells

Einrichtung: DKFZ

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Adelheid Cerwenka

Aufgrund der Fähigkeit von Natürlichen Killer (NK)-Zellen, maligne entartete Zellen zu erkennen und zu zerstören, sind in den letzten Jahren unterschiedliche Strategien zur NK-zellbasierten Tumorthherapie etabliert worden. Der therapeutische Effekt der haploidentischen allogenen Stammzelltransplantation bei diversen hämatologischen Neoplasien ließ sich zum Beispiel zu einem großen Teil auf die Erkennung und Zerstörung verbleibender Tumorzellen durch NK-Zellen zurückführen. Außerdem ist insbesondere die Therapie solider Neoplasien im Rahmen eines adoptiven Zelltransfers mit autologen NK-Zellen ein vielversprechender Ansatz, welcher allerdings durch eine Reihe von Faktoren limitiert ist. Beispielsweise verlieren die transferierten NK-Zellen rasch an Aktivität und Expansionsfähigkeit und außerdem ist die Fähigkeit zur Einwanderung in das Tumorgewebe begrenzt. Darüber hinaus erfordert ein adoptiver Zelltransfer die Applikation hoher Dosen an Zytokinen, was mit schwerwiegenden Nebenwirkungen für den Patienten verbunden sein kann. Kürzlich wurde in einem Lymphom-Mausmodell gezeigt, dass die kurzfristige Zytokinaktivierung von NK-Zellen mit den Interleukinen (IL) -12, -15 und -18 zu einer Erhöhung des Antitumorpotentials führt. Interessanterweise war dieser Effekt von der Anwesenheit von IL-2 produzierenden CD4⁺ T Zellen abhängig. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Rolle von CD4⁺ T Zellen für das Antitumorpotential von humanen IL-12/15/18-aktivierten NK Zellen *in vitro* und *in vivo* in einem präklinischen Mausmodell zu untersuchen.

Zunächst wurde *in vitro* gezeigt, dass aktivierte CD4⁺ T-Zellen die Proliferation von IL-12/15/18-aktivierten NK Zellen induzieren können. Restimulierte IL-12/15/18-aktivierte NK-Zellen produzierten hohe Mengen an Interferon (IFN)- γ . Dieser Effekt beruhte größtenteils auf der Sekretion von IL-2 und war vergleichbar mit der Gabe von rekombinantem IL-2. Der direkte Zell-Zell-Kontakt spielte hierbei nur eine untergeordnete Rolle. *In vivo* zeigte sich, dass CD4⁺ T-Zellen und CD14⁺ Monozyten/Makrophagen die Proliferation und die IFN- γ -Produktion von co-transferierten IL-12/15/18-aktivierten NK-Zellen induzieren können. Dies ist die erste Studie, die zeigen konnte, dass die Proliferation von IL-12/15/18-aktivierten ohne

die Gabe von Zytokinen induziert werden kann. Der Mechanismus, der für diesen Effekt verantwortlich ist und die Evaluation des Therapiepotentials dieses Ansatzes, sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass CD4⁺ T-Zellen und CD14⁺ Monozyten/Makrophagen die Proliferation und die Aktivierung von human IL-12/15/18-aktivierten NK-Zellen induzieren können und deren Effektorfunktionen aufrechterhalten können. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten bei dem Entwurf neuer, Immuntherapien gegen Krebs, die auf NK-Zellen basieren, in Betracht gezogen werden.