

Thomas Walle

Dr. med.

Effects of Ionizing Radiation on Tumors and its Impact on Natural Killer Cell Function

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Adelheid Cerwenka

Tumorzellen entgehen häufig der Erkennung durch T Lymphozyten, indem sie Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse I Moleküle herunterregulieren. Da diese Moleküle an inhibitorische Rezeptoren auf Natürlichen Killerzellen binden, können Krebszellen, bei gleichzeitiger Expression von aktivierenden Liganden, effektiv durch Natürliche Killerzellen erkannt und lysiert werden. Außerdem sind Natürliche Killerzellen wichtige Effektorzellen antikörperabhängiger zellvermittelter Zytotoxizität. Deshalb werden Natürliche Killerzellen direkt und indirekt für die Krebstherapie genutzt.

Radiotherapie ist eine Säule der Krebstherapie und kann anti-Tumor Immunantworten, abhängig vom Tumortyp und verschiedener Therapieparameter, entweder verstärken oder inhibieren. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Effekte ionisierender Strahlung und Radiotherapie auf die Funktion Natürlicher Killerzellen und Entschlüsselung der zugrunde liegenden Mechanismen. Hierzu analysierte ich die Auswirkungen lokaler Radiotherapie auf die Migration Natürlicher Killerzellen *in vitro* und *in vivo*. Außerdem untersuchte ich die Effekte einer Tumorzell Bestrahlung auf die zytolytische Aktivität Natürlicher Killerzellen *in vitro*. Schließlich ermittelte ich den anti-Tumor Effekt einer Kombination aus adoptiv-transferierten therapeutisch aktivierten Natürlichen Killerzellen und lokaler Radiotherapie im Xenograft Mausmodell des malignen Melanoms.

Lokale Radiotherapie verstärkte die Infiltration Natürlicher Killerzellen in Tumor tragende Lungen im Xenograft Mausmodell. *In vitro* migrierten CD56^{dim} NK Zellen C-X-C Motiv Chemokin 8 abhängig in Richtung bestrahlter Tumorzellen. C-X-C Motiv Chemokin 8 ist ein wichtiger Faktor für das Fortschreiten des malignen Melanoms. Hier zeige ich einen bisher unbekanntem Effekt von strahleninduziertem C-X-C Motiv Chemokin 8 auf die CD56^{dim} Unterpopulation Natürlicher Killerzellen, welche durch hohe spontane Zytotoxizität gekennzeichnet ist.

Bestrahlung von Lymphomzellen erhöhte oder inhibierte die Freisetzung zytotoxischer Granula durch Natürliche Killerzellen abhängig von der untersuchten Tumorzelllinie. Dieser Effekt ging einher mit der Hochregulation aktivierender beziehungsweise inhibierender Liganden auf bestrahlten Lymphomzellen. Diese gegensätzlichen Effekte ionisierender Strahlung auf die Effektorfunktion Natürlicher Killerzellen zeigt die Komplexität strahlungsinduzierter Immunantworten.

Therapeutisch aktivierte Natürliche Killerzellen verlangsamten das Tumorwachstum im Xenograft Mausmodell des malignen Melanoms. Allerdings hatte eine zusätzliche lokale Radiotherapie keinen Effekt auf das Tumorwachstum. Viele strahleninduzierte Effekte auf

Leukozytenfunktionen sind abhängig vom Zusammenspiel verschiedener Komponenten des Immunsystems, wie von Leukozyten, Zytokinen und dem Komplementsystem. Folglich könnte das dysfunktionale Immunsystem von NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ Mäusen Grund für die fehlende Interaktion dieser Therapien sein.

In der klinischen Anwendung behindern unzureichende Tumordinfiltration und schwache zytotoxische Aktivität Natürlicher Killerzell vermittelte anti-Tumor Immunantworten. In dieser Studie deckte ich zwei Mechanismen der Radiotherapie auf, die diese Hürden Natürlicher Killerzell basierter Therapien beeinflussen. Somit erweitert meine Arbeit das Verständnis der klinisch relevanten Interaktionen von Radiotherapie und Natürlichen Killerzellen.