

## Zusammenfassung

Anasua Pal

Dr.sc.hum.

### **Impact of different exercise modalities on tumor relevant Natural killer cell function and their regulation**

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktormutter: Prof. Dr. Karen Steindorf

Ein aktiver Lebensstil ist mit einem verringerten Krebsrisiko und einem verbesserten Überleben bei Krebspatienten verbunden, wobei die Mechanismen, die hinter solchen Effekten stehen, bisher unzureichend untersucht sind. Als ein potentieller Mechanismus wird eine sportinduzierte Mobilisierung und Aktivierung von NK-Zellen diskutiert. Darüber hinaus ist bekannt, dass bestimmte sportliche Aktivitäten den Tryptophanmetabolismus und insbesondere den sogenannten Kynureninpfad beeinflussen, der seinerseits über die AhR / IDO-Achse eine zentrale Rolle bei der Regulation von Tumorzellen und diverser Immunzellen spielt. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass auch NK-Zellen durch Kynureninpfadmetabolite reguliert werden. Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen dieser Arbeit folgende Forschungsfragen untersucht: 1) Provoziert ein mehrwöchiges Krafttraining Veränderungen im NK-Zelltranskriptom von Brustkrebspatientinnen? 2) Provoziert ein mehrwöchiges Krafttraining Veränderungen im Kynureninpfad bei Menschen mit Bauchspeicheldrüsenkrebs? 3) Provozieren unterschiedliche Ausdauertrainingsmodalitäten die NK-Zellfunktion über die AhR / IDO-Achse bei Menschen mit Brust- bzw. Prostatakrebskrankungen. Für die erste Forschungsfrage wurden eine Teilstichprobe von Brustkrebspatientinnen aus zwei RCTs, die zufällig einem 12-wöchigen Krafttrainingsprogramm oder einer Kontrollgruppe zugeordnet wurden, untersucht. Von 19 Teilnehmerinnen wurde RNA aus isolierten NK-Zellen extrahiert und vor und nach der Intervention auf differentielle Genexpression analysiert. Nach einer chronischen Belastung zeigten mehrere Gene im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere differentielle Expression. Nach Korrektur für multiples Testen zeigte die für die Baseline adjustierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Genexpressionsprofils zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Diese ersten Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein 12-wöchiges Krafttraining bei Brustkrebspatientinnen, die sich einer adjuvanten Therapie unterziehen, zu keiner dauerhaften Veränderung des NK-Zell Genexpressionsprofils führt.

Für die zweite Forschungsfrage wurden bereits operierte Pankreaskrebspatienten in drei Gruppen

randomisiert: (1) ein 6-monatiges betreutes Krafttraining bei mittlerer bis hoher Intensität, (2) ein 6-monatiges nicht supervidiertes home-based Krafttraining

oder (3) eine Kontrollgruppe, die die Standardversorgung erhielt. Die Serumspiegel von Kynurenin, Tryptophan und IL-6 wurden vor, nach drei Monaten und nach Beendigung des Trainings nach sechs Monaten bestimmt. Patienten in der betreuten Trainingsgruppe zeigten im Vergleich zur Heimtraining- und Kontrollgruppe im Laufe der Zeit verringerte Serumspiegel von Kynurenin und der Kynurenin / Tryptophan Ratio ( $p = 0,07$ ;  $p = 0,01$ ) sowie erhöhte Tryptophanspiegel ( $p = 0,05$ ). Die Heimtrainingsgruppe hatte signifikant erhöhte Kynurenin- und Kynurenin / Tryptophan-Verhältnisse. Die IL-6-Spiegel nahmen in den ersten drei Monaten sowohl für die Interventionsgruppen als auch für die Kontrollgruppe ab (betreutes Training:  $p < 0,01$ , zu Heimtraining:  $p < 0,010$ , Kontrollgruppe:  $p < 0,01$ ). Die Ergebnisse legen nahe, dass betreutes Krafttraining den Kynurenin-Weg positiv regulieren und die Kynurenin / Tryptophan-Spiegel (ein Hinweis auf das IDO / TDO-Enzym) herunterregulieren könnte, was potentiell positive Effekte auf das Immunsystem hat.

Um die dritte Forschungsfrage zu beantworten wurde im Rahmen einer dritten Studie, der Einfluss verschiedener Ausdauertrainingsarten auf akute und dauerhafte Veränderungen der NK-Zellrezeptorexpression und die AhR / IDO Achse untersucht. Dazu wurde eine NK-Zelllinie im autologen Serum der trainierten Patienten inkubiert und die NK-Zellrezeptoren, die AhR- und IDO-Expression mittels Durchflusszytometrie analysiert. Für akute Effekte wurden Vor-Spiroergometrie-, Nach-Spiroergometrie- und 1-Stunden-Nach-Spiroergometrie-Daten erhoben. Für chronische Effekte bzw. Trainingsanpassungen wurden die Proband\*innen in 1) polarisierte oder 2) Standard-Ausdauertrainingsgruppen randomisiert. Anschließend wurden Veränderungen der o.g. Parameter von vor und nach der 12-wöchigen Intervention verglichen. Nach einer akuten maximalen Belastung (Spiroergometrie) verringerten sich die AhR-Expression (nicht signifikant) und IDO-Werte (signifikant) und erreichten eine Stunde nach Belastung wieder die Ausgangswerte ( $p = 0,13$  bzw.  $p = 0,02$ ). Die KIR2DL1-Spiegel nahmen zu beiden Zeitpunkten signifikant ab ( $p < 0,01$ ). Die NKG2D-Spiegel blieben unverändert ( $p = 0,31$ ). Bei chronischem Ausdauertraining wurde eine Abnahme der Expression von vor der Spiroergometrie im Vergleich zu 12 Wochen danach für IDO in der Polarisierten Gruppe und eine Zunahme in der Standardgruppe (beide  $p < 0,01$ ) beobachtet. Die NKG2D-Spiegel nahmen in der Standard und den Ausdauergruppen signifikant ab ( $p < 0,01$ ). AhR- und KIR2DL1-Spiegel zeigten keine signifikante Änderung ( $p = 0,27$ ;  $p = 0,92$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl akutes als auch chronisches Ausdauertraining die AhR / IDO-Achse positiv regulieren und folglich die Expression des aktivierenden NK-Zellrezeptors verändern können. Wir schließen daraus, dass die Regulation von NK-Zellen v.a. auf Akuteffekten beruht. Darüber hinaus kann chronisches Krafttraining den Kynurenin-Signalweg modulieren. Unabhängig von akuten oder chronischen Faktoren können verschiedene Arten von Ausdauertrainings die NK-Zellrezeptoren über die AhR / IDO-Achse beeinflussen.

Die Mechanismen hinter der durch körperliche Betätigung induzierten Immunregulation sind komplex und weitere Forschung in dieser Richtung ist erforderlich. Dies war ein erster Versuch zu verstehen, wie die körpereigenen Ressourcen zur Bekämpfung von Krebs und zur Modulation des Immunsystems genutzt werden können. Wir haben dieses Ziel noch nicht erreicht, sondern nur die ersten Schritte unternommen.