

Tizian Beikert
Dr. med.

Auswirkungen von Partikelstrahlung auf T-Zell-basierte Antitumor-Immunantworten

Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter E. Huber

Klinisch manifeste Tumore entgehen durch zahlreiche Mechanismen der T-zellulären Immunantwort. Photonenstrahlung moduliert die Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem auf vielfältige Weise. Ich untersuchte in vitro neben der gut etablierten Photonenstrahlung auch Protonen- und Kohlenstoffionenstrahlung hinsichtlich der Einflüsse auf das Immunsystem mit Fokus auf die T-Zell-Antwort. Für alle drei Strahlenentitäten konnte ich in meinen Experimenten eine messbare Verstärkung der antitumoralen Immunantwort beobachten.

Der Aktivierungszustand von dendritischen Zellen in Anwesenheit von Tumorzellen steigt hinsichtlich des Oberflächenmarkerprofils mit der angewandten Dosis für alle drei Strahlenentitäten. Dies impliziert eine gesteigerte Fähigkeit zur Induktion T-zellulärer Immunantworten.

Die Proliferation von CD4- sowie CD8-T-Zellen steigt dosisabhängig insbesondere für Photonen- und Kohlenstoffionenbestrahlung. Die biologische Äquivalenzdosis zwischen den Strahlenarten ist in den Proliferationsexperimenten allerdings unterschiedlich zu der Äquivalenzdosis, die in Experimenten zum klonogenen Überleben ermittelt wurde. Für die Proliferation von T-Zellen scheinen gleiche physikalische Dosen Photonen- oder Kohlenstoffionenstrahlen einen ähnlichen Effekt auf die T-Zell-Proliferation zu haben. Protonenstrahlung induziert weniger T-Zell-Proliferation als Photonen- und Kohlenstoffionenstrahlung.

Ein klarer Effekt von Strahlung auf die T-Zell-Proliferation scheint allerdings nur bestimmten Zelllinien wie PANC-1 vorbehalten zu sein, für andere Zelllinien ließen sich solche Effekte nicht oder nur in deutlich begrenztem Ausmaß reproduzieren.

Das zytotoxische Potenzial der T-Zellen nach Kokultur mit der Pankreastumorzelllinie steigt hingegen für alle drei Bestrahlungsentitäten in ähnlichem Ausmaß. Das zytotoxische Potenzial der proliferierten T-Zellen nach Protonenbestrahlung ist prinzipiell mit dem von photonen- oder kohlenstoffionenbestrahlten Kulturen vergleichbar. Diese Beobachtung konnte allerdings abermals nur für bestimmte Zelllinien wie PANC-1 gemacht werden.

Mechanistisch sind für Proliferationen von T-Zellen direkte Zell-Zell-Kontakte zwischen dendritischen Zellen und T-Zellen bzw. mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) notwendig. Die neben den T-Zellen enthaltenen zellulären Entitäten in den PBMC-Fractionen tragen im Allgemeinen zu einer gesteigerten T-Zell-Proliferation bei. Eine klonale Expansion ist allerdings auch mit aufgereinigten T-Zellen und dendritischen Zellen alleine möglich. Die gleiche Aussage kann für die Zytotoxizität der T-Zellen getroffen werden.

In meiner Arbeit konnte ich die Auswirkungen der verschiedenen Bestrahlungsentitäten auf T-Zell-Immunantworten direkt miteinander vergleichen. Damit habe ich einen Beitrag zum Verständnis über das immunogene Potential von Partikelbestrahlung geleistet, der für künftige Arbeiten und letztlich klinische Implikationen bedeutsam sein kann.