

Matthias Lukas Neulinger Munoz

Modulation der antiviralen Immunantwort und endogener Retroviren durch das H-1 Parvovirus im duktalem Adenokarzinom des Pankreas

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Nathalia Giese

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas stellt aufgrund seiner Aggressivität und Resistenz gegenüber herkömmlichen Therapien eine besondere Herausforderung dar. In diesem Zusammenhang untersucht die vorliegende Arbeit die Anwendung onkolytischer Viren, insbesondere des H-1 Parvovirus, als innovative Therapiemethode. Diese Viren haben die Fähigkeit, gezielt Tumorzellen anzugreifen und abzutöten, während normale Zellen weitgehend unbeeinflusst bleiben.

Die Arbeit konzentriert sich auf die Wechselwirkungen zwischen dem H-1 Parvovirus und der antiviralen Immunreaktion in Zellen des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas sowie in Immunzellen. Zusätzlich wurde Interaktion des H-1 Parvovirus mit humanen endogenen Retroviren und deren Auswirkungen auf die angeborene Immunantwort untersucht. Methodisch kamen die quantitative Polymerase-Kettenreaktion, Western Blot und Next-Generation-Sequencing zum Einsatz. Die Modulation der Expression humaner endogener Retroviren wurde experimentell durch den Einsatz kurzer interferierender Ribonukleinsäuren und Plasmiden durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass humane endogene Retroviren in verschiedenen Zelltypen konstitutiv exprimiert werden, wobei eine erhöhte Expression in Immunzellen beobachtet wurde. In Zellen des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas nahm die Expression endogener Retroviren über die Kulturdauer zu, was eng mit einem Anstieg Interferon-stimulierter Gene korrelierte. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Korrelation sind noch nicht umfassend entschlüsselt, könnten jedoch auf einer Ko-Regulation beider Genfamilien beruhen.

Ein zentrales Ergebnis dieser Studie war die spezifische Unterdrückung der Expression Interferon-stimulierter Gene sowie humaner endogener Retroviren durch H-1 Parvovirus in Zellen des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas, während die Expression dieser Gene in Immunzellen verstärkt wurde. Interessanterweise ist diese Immunsuppression möglicherweise nicht notwendig für die Wirksamkeit des H-1 Parvovirus, da das Virus trotz einer Interferonbehandlung effektiv Tumorzellen abtöten konnte. Es ließ sich kein direkter Zusammenhang zwischen der basalen Expression antiviraler Effektorproteine und der Anfälligkeit der Tumorzelllinien für eine H-1 Parvovirus-Infektion feststellen, jedoch korrelierte das Ausmaß der Unterdrückung der angeborenen Immunantwort stark mit der Empfindlichkeit der Tumorzelllinien gegenüber H-1 Parvovirus.

Diese Erkenntnisse bieten neue Einblicke in die Reaktion der Zellen des duktalem Adenokarzinoms des Pankreas auf H-1 Parvovirus-Infektionen und den daraus resultierenden immunologischen Effekten. Es deutet sich an, dass die beschriebenen Mechanismen einen Einfluss auf die Chemosensibilität der infizierten Tumorzellen haben könnten und synergistische Effekte durch die Kombination der Unterdrückung der angeborenen Immunantwort und der Einflussnahme auf endogene Retroviren möglich sind. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den Gesamteffekt der Immunsuppression in Tumorzellen bei gleichzeitiger Aktivierung von Immunzellen in vivo zu verstehen. In diesem Kontext

existieren erste Hinweise auf eine mögliche Steigerung der immunzellvermittelten Zellzerstörung durch von Immunzellen freigesetztes Interferon. Zusätzlich könnte das Messen der Unterdrückung humaner endogener Retroviren sowie Interferon-stimulierter Gene in aus Patienten gewonnenen Tumorzellkulturen als prädiktiver Biomarker für die Therapieantwort dienen.

Zusammenfassend liefert diese Arbeit entscheidende Einblicke in die Interaktionen zwischen onkolytischen Viren, Tumorzellen und dem Immunsystem. Sie trägt somit maßgeblich zu einem verbesserten Verständnis des Einsatzes des onkolytischen H-1 Parvovirus beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas bei und bietet Ansätze für neue Therapieformen sowie die Entwicklung von Biomarkern zur Vorhersage eines Therapieerfolgs.