

Simon Johannes Höne

Dr. med.

Aktivierung einer komplementvermittelten zellulären Immunantwort durch therapeutische monoklonale Antikörper bei Brust- und Lungenkarzinomen.

Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. vet. Michael Kirschfink

Das Komplementsystem als wichtiger Teil des angeborenen Immunsystems spielt eine zentrale Rolle bei der Aktivierung der adaptiven Immunantwort zur Abwehr exogener Pathogene und maligne entarteter körpereigener Zellen. Komplement wird als eines der ersten Elemente des Immunsystems aktiviert und bildet eine Brücke zwischen angeborener und erworbener Immunität. Die Resistenz gegenüber einem Komplementangriff scheint ein früher Schritt in der malignen Entartung einer Zelle darzustellen.

Monoklonale Antikörper sind eine neue Klasse tumorwirksamer Medikamente, die spezifisch an Antigene auf Tumorzellen binden und das Immunsystem aktivieren. Bindet ein Antikörper an ein Antigen können NK-Zellen, Neutrophile Granulozyten und Makrophagen über verschiedene Rezeptoren an den F_c-Teil des Antikörpers binden und so aktiviert werden. Trastuzumab und Pertuzumab sind Antikörper gegen den humanen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER-2) und für die Therapie HER-2 positiver Mamma- und Magenkarzinome zugelassen. Trastuzumab und Pertuzumab binden an verschiedene Epitope des auf Mammakarzinomzellen exprimierten HER-2 und aktivieren folgend Komplement sowie Immunzellen.

In dieser Arbeit wurde daher untersucht, inwieweit eine Aktivierung des Komplementsystems den zytotoxischen Angriff von Immunzellen verbessert und ob die Ausschaltung membranständiger Komplementrezeptoren diesen Effekt weiter verstärkt. Untersucht wurden die Mammakarzinomzelllinie BT474 sowie die Bronchialkarzinomzelllinie Calu-3. Zur Herabregulation der Komplementrezeptoren wurde ein Modell mit in Lipoplexe eingebetteter siRNA genutzt, die Auswirkung der Komplementaktivierung wurde auf der Stufe von C3 durchflusszytometrisch erfasst. Zur Messung der Zytotoxizität wurde ein Chrom-51 Freisetzungstest herangezogen.

Durch Lipoplex-siRNA konnte eine signifikante Herabregulation membranständiger Komplementrezeptoren erreicht werden. Diese führte zu einer signifikant erhöhten Opsonisierung der Tumorzellen mit C3, was sich auch in einer erhöhten CDCC ausdrückte. Weiterhin führte eine verbesserte Aktivierung des Komplementsystems auch zu einer verbesserten zellulären Immunantwort gegenüber Tumorzellen. Sowohl mit der immortalisierten NK-Zelllinie NK-92 als auch aus Spenderblut isolierten Leukozyten und polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten konnte nach Herabregulation der membranständigen Komplementregulatoren eine signifikant verstärkte Zytotoxizität beobachtet werden. Gleiches konnte ebenfalls für M-CSF und INF- γ differenzierte Makrophagen bei der Zelllinie Calu-3 gezeigt werden. Dabei war die Kombination der beiden Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab signifikant effektiver als die jeweiligen Antikörper alleine.

Diese Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle des Komplementsystems für die Wirkung therapeutischer monoklonaler Antikörper. Die durch die untersuchten Antikörper ausgelöste Komplementaktivierung führt zu einer robusten Aktivierung von Immuneffektorzellen und zytotoxischen Aktivität gegen Tumorzellen. Obwohl der Einsatz von siRNA eine effektive Methode zur Herabregulation membranständiger Komplementregulatoren darstellt, bleibt der essentiell notwendige, zielgerichtete Transport der siRNA in die Tumorzelle in vivo, eine große Hürde für den klinischen Einsatz. Der Einsatz von Antikörper-Lipoplex-Konjugaten erscheint ein erfolgsversprechender Ansatz zum zielgerichteten Transport der siRNA in vivo zu sein.