

Immuneffekte von Bestrahlung und Tumorkontrollmechanismen nach kombinierter Bestrahlung und Immuntherapie im Glioblastom

PD Dr. med. Franziska Eckert

Universitätsklinik für Radioonkologie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Dr. Sabine Schleicher

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung I (Hämatologie/Onkologie)
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Dauer: Juli 2020-Juni 2022

Fördersumme: 51.000 €

Glioblastome sind die häufigsten bösartigen Hirntumore und haben trotz multimodaler Therapie mit Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie eine limitierte Prognose. In der gesamten Onkologie werden große Erfolge mit immuntherapeutischen Konzepten erzielt, die Anwendung bei hirneigenen Tumoren ist bisher jedoch begrenzt. Bekannt ist auch, dass Bestrahlung nicht nur zum Zelltod bösartiger Zellen führt, sondern auch zusätzliche immunologische Effekte hat.

In Vorarbeiten in unserer Arbeitsgruppe wurden Zelllinien aus Tumorproben gewonnen. Die biologischen der Zelllinien im Labor zeigten einen Zusammenhang zum klinischen Krankheitsverlauf der Patienten. Bestrahlung auch in klinisch applizierten Dosen führte zur Induktion von sogenanntem „immunogenem Zelltod“, eine Art des Tumorzelltods, der eine Aktivierung des körpereigenen Immunsystems erreichen kann. Für modifizierte NK-Zelllinien, die bei Kontakt mit einem Antigen (in diesem Fall CD276) direkt eine Zerstörung der Zielzellen einleiten (CD276 CAR NK-92 Zelllinie) konnte gezeigt werden, dass sie Glioblastom-Zelllinien eliminieren können. Dies betrifft insbesondere Tumorzellen mit Stammzell-Eigenschaften, die für die Entstehung von Tumorrezidiven maßgeblich verantwortlich sind.

Im beantragten Projekt sollen die Bestrahlungsdosen und Zeitabläufe optimiert werden, die zur Auslösung des „immunogenen Zelltods“ geeignet sind. Des Weiteren soll untersucht werden, ob NK Zellen in Glioblastom Stammzell-Kulturen einwandern können und ob dies durch Bestrahlung verstärkt wird. Für verschiedene Stammzell-Kulturen mit unterschiedlich ausgeprägter Präsentation von CD276 auf der Oberfläche wird die Elimination durch modifizierte CAR NK-92 Zellen evaluiert. Auch hier ist die Frage, ob diese durch vorangegangene Bestrahlung weiter unterstützt werden kann. Zum Verständnis des Mechanismus der Tumorkontrolle wird eine spezielle Reaktion der Tumorzellen auf Stress wie Bestrahlung untersucht, sogenannte „Seneszenz“, bei der Tumorzellen nicht absterben, sondern einen Wachstumsstopp zeigen und teilweise auch ausreifen können.