

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

Apl. Prof. Dr. Franziska Eckert

Klinik für Radioonkologie

Universitätsklinikum Tübingen

In diesem Projekt wurde „in vitro“ (also in der Zellkultur im Labor) untersucht, wie Immuntherapie und Strahlentherapie zusammen wirken können um Glioblastome zu therapieren, den aggressivsten hirneigenen Tumor.

Als Immuntherapie wurden speziell veränderte Natürliche Killerzellen (Teil des normalen Immunsystems) verwendet, die künstlich mit einem speziellen Rezeptor versehen wurden, der an ein bestimmtes Protein auf der Oberfläche von Tumorzellen binden kann (CD276). Diese Bindung ist das Signal für die Natürlichen Killerzellen, die entsprechende Zelle zu attackieren. Als Tumor-Zell-Modelle wurden „primäre Glioblastom Zelllinien“ verwendet, die aus Tumormaterial von Patient\*innen direkt vorbereitet worden waren (Ganser et al., 2022). Aus den vorhandenen Zelllinien wurden welche ausgewählt, die sich in der Menge von CD276 auf der Zelloberfläche unterscheiden. Zusätzlich wurden Normalgewebszelllinien untersucht.

Wurden die Glioblastom Zellen mit den veränderten Natürlichen Killerzellen zusammen gebracht, wurden sie abgetötet, im Gegensatz zur Behandlung mit Kontrollzellen, die den veränderten Rezeptor nicht enthalten. Die Abtötung der Tumorzellen war unabhängig davon, wie viel CD276 auf den einzelnen Tumorzelllinien vorhanden war. Obwohl die Normalgewebszellen ähnlich viel CD276 auf der Oberfläche tragen, waren die Abtötungsraten deutlich niedriger. Da ein anderer möglicher Reiz zur Zell-Abtötung für Natürliche Killerzellen (unabhängig von der Menge an Antigen auf den Tumorzellen) ein Mangel an körpereigenen Erkennungsmolekülen (HLA Molekülen) darstellt, wurde dieses Molekül ebenfalls auf der Zelloberfläche untersucht. Die Abtötungsrate der einzelnen Zelllinien korrespondierte tatsächlich mit der Menge an HLA Molekülen auf der Zelloberfläche. Wurde durch zellbiologische Methoden die HLA Menge auf den Zellen verringert, nahm die Abtötungsrate deutlich zu.

Es konnte also zusammenfassend gezeigt werden, dass Glioblastom Zellen durch veränderte Natürliche Killerzellen abgetötet werden können. Die Abtötungsrate zeigte keinen Zusammenhang mit der Menge an Antigen auf den Tumorzellen, jedoch mit der Menge an HLA Molekülen. Dies bedeutet für den möglichen Einsatz dieser zellulären Therapien in Patienten, dass v.a. dieser Wert für eine mögliche Vorhersage der Wirksamkeit der Therapie herangezogen werden sollte.

**Folgende Publikationen wurden durch die Förderung unterstützt. Eine Publikation zur Wirkung von CD276 spezifischen CAR-NK Zellen im Glioblastom Modell ist in Vorbereitung.**

Plasma sICAM-1 correlates with tumor volume before primary radiochemotherapy of head and neck squamous cell carcinoma patients. Clasen K, Welz S, Faltin H, Zips D, Eckert F. Radiol Oncol. 2022 Dec 13;56(4):501-507.

Patient-individual phenotypes of glioblastoma stem cells are conserved in culture and associate with radioresistance, brain infiltration and patient prognosis. Ganser K, Eckert F, Riedel A, Stransky N, Paulsen F, Noell S, Krueger M, Schittenhelm J, Beck-Wödl S, Zips D, Ruth P, Huber SM, Klumpp L. Int J Cancer. 2022 May 15;150(10):1722-1733

Dynamics of HMBG1 (High Mobility Group Box 1) during radiochemotherapy correlate with outcome of HNSCC patients. Clasen K, Welz S, Faltin H, Zips D, Eckert F. Strahlenther Onkol. 2022 Feb;198(2):194-200

Repurposing Disulfiram for Targeting of Glioblastoma Stem Cells: An In Vitro Study. Zirjacks L, Stransky N, Klumpp L, Prause L, Eckert F, Zips D, Schleicher S, Handgretinger R, Huber SM, Ganser K. Biomolecules. 2021 Oct 21;11(11):1561