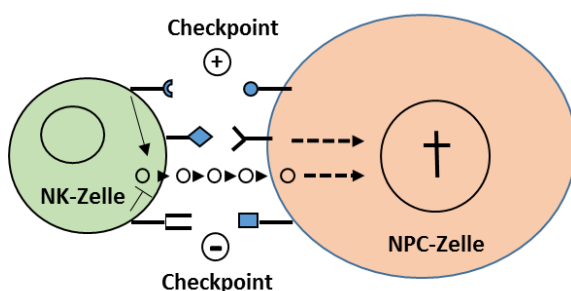


Einfluss von Interferon-beta und Checkpoint-Inhibition auf die zytotoxische Wirkung von Natural Killer Zellen beim Nasopharynxkarzinom

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) ist ein bösartiger Tumor der Rachenhinterwand, der bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt und bei dessen Entstehung dem Epstein-Barr Virus eine Schlüsselrolle zukommt. Die Tumoren sind von Lymphozyten, Natural Killer (NK)-Zellen und anderen Immunzellen infiltriert, ohne dass diese jedoch in der Lage sind, die Tumorentstehung zu verhindern. Mit dem Therapiestandard einer kombinierten Behandlung aus Chemotherapie und anschließender Radiochemotherapie können heute mehr als 80% der Patienten mit einer nicht metastasierten Erkrankung dauerhaft geheilt werden, durch zusätzliche Gabe von Interferon- β steigen die Heilungsraten auf über 90%. Über den Mechanismus, wie Interferon- β gegen das NPC wirkt, war bis vor kurzem nichts bekannt. In einer ersten Arbeit hierzu konnten wir nachweisen, dass Interferon- β in NPC-Zellen die Bildung des Eiweißstoffes TRAIL auslöst, welches dann an bereits vorhandene spezifische Rezeptoren bindet und dadurch in der Zelle zum programmierten Zelltod, sog. Apoptose führt. Interferone können jedoch auch indirekt über Aktivierung von Zellen des Immunsystems gegen Tumoren wirken. In vorläufigen Experimenten mit NK-Zellen von Gesunden haben wir zeigen können, dass diese NPC-Zellen eliminieren können und dass der Effekt durch die Zugabe von Interferon- β gesteigert wird.

Ziel dieses Projektes ist es, die zytotoxische Wirkung von NK-Zellen gegen NPC-Zellen sowohl in der Zellkultur wie auch im Mausmodell näher zu charakterisieren. Insbesondere sollen die Signalwege entschlüsselt werden, über die NK-Zellen in NPC-Zellen den Zelltod auslösen. Des Weiteren soll der Mechanismus entdeckt werden, wie Interferon- β die zytotoxische Wirkung von NK-Zellen gegenüber NPC-Zellen verstärkt und welchen Einfluss dabei verschiedene Regulatoren der NK-Zell Aktivität, sog. Checkpoints haben.



Von den Ergebnissen des Projektes erwarten wir einen detaillierten Einblick in die Elimination von NPC-Zellen durch Immuneffektorzellen und damit Erkenntnisse, welche für die Entwicklung einer effektiven Immuntherapie gegen das Nasopharynxkarzinom essentiell sind.