

# Die Rolle natürlicher Killerzellen im kutanen T-Zell-Lymphom: pathophysiologische Mechanismen und klinische Bedeutung

Projekt

*Christoph Iselin*

## Zusammenfassung

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) stellen eine Gruppe von seltenen, potentiell tödlichen Nicht-Hodgkin-Lymphomen dar, welche aus bösartigen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen entstehen. Als entscheidender Faktor für das Fortschreiten der Krankheit wird das Immunsystem des Patienten erachtet. Immunmodulatorische Therapien verbessern das Behandlungsergebnis zuverlässig. Ein besseres Verständnis der Auswirkungen des CTCLs auf das Immunsystem und dessen Zellen ist somit für die Verbesserung der therapeutischen Optionen essentiell.

Die immunmodulatorischen Auswirkungen des CTCLs führen zur Erschöpfung der Immunzellen. Dies erklärt, warum bei diesen Erkrankungen die Wirkung von Therapien, die von T-Lymphozyten und dendritischen Zellen abhängen, im Vergleich zu den Ergebnissen bei anderen Krebsarten bisher enttäuschend ausfallen. Allerdings gibt es nun Hinweise, dass natürliche Killerzellen (NK) für das Ansprechen auf eine immunmodulatorische Behandlung bei CTCL mitverantwortlich sind.

Angesichts des immunmodulatorischen Charakters des CTCLs, seiner stark immunsuppressiven Tumormikroumgebung und der reduzierten Antitumoraktivität der NK-Zellen bei CTCL-Patienten, stelle ich folgende Hypothese auf: Die durch die Tumormikroumgebung induzierte Unterdrückung der NK-Zellfunktion ist ein entscheidender Faktor für die Progression des CTCLs. Die Rückgewinnung der NK-Zellaktivität kann eine wirksame Behandlungsstrategie für CTCL und Krebserkrankungen im Allgemeinen darstellen.

Das übergeordnete Ziel des Projektes ist die Rückgewinnung der durch das CTCL beeinträchtigten NK-Zellaktivität, indem die Faktoren, welche die NK-Zellfunktion negativ regulieren, gezielt anvisiert werden. In einem ersten Schritt werden mittels rechnergestützter Einzelzellsequenzierung die NK-Zellen in der Gewebemikroumgebung des CTCLs phänotypisiert. Auf der Suche nach Faktoren und Signalwegen, die die NK-Zellen im CTCL spezifisch verändern, werde ich diesen umfassenden Datensatz mit NK-Zell-Datensätzen aus gesundem Hautgewebe, entzündlichen Hauterkrankungen und soliden Hauttumoren vergleichen.

Alle potentiell interessanten Moleküle werden danach mittels Reverse-Transkriptase-PCR, Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung (FACS) und Protein-Immunblotting in NK-Zellen von CTCL-Patienten und, als Kontrolle, von Individuen mit oben genannten anderen Leiden validiert. Anzahl und Aktivitätszustand der NK-Zellen werden mit existierenden patientenspezifischen klinischen Daten verglichen, um den Einfluss des Krankheitsstadiums und der Progression zu beurteilen. Danach werde ich die Reversibilität der suppressiven Auswirkung vielversprechender Moleküle auf die Aktivität der NK-Zellen *in vitro* untersuchen und einen

Kombinationstherapieplan zur Behandlung von CTCL in einem syngenen T-Zell-Lymphommodell entwickeln. So kann *in vivo* überprüft werden, ob die in den ersten zwei Schritten entdeckten Zielmoleküle zur Rettung des Antitumorpotenzials von NK-Zellen und zur Verbesserung des Verlaufs bei CTCL eingesetzt werden können.

Im Erfolgsfall wird dieses Projekt zum besseren Verständnis der Rolle von NK-Zellen bei Pathologie und Behandlung von CTCL, wie auch von entzündlichen Hauterkrankungen und soliden Hauttumoren beitragen. Die Faktoren und Signalwege, die zunächst durch rechnergestützte Analyse identifiziert wurden, und die danach *in vitro* als reversibel eingestuft und *in vivo* als wirksam befunden wurden, können als Grundlage für weiterführende Studien zur Prüfung ihrer klinischen Bedeutung dienen.