

Modulation der NK-zell vermittelten anti-Tumor Immunität durch Thrombozyten

Hans-Georg Kopp

Wissenschaftliche Grundlagen

Die meisten Tumorerkrankungen sind im metastasierten Stadium unheilbar. Tumorzellen breiten sich auf dem Blutweg aus, um Fernmetastasen zu bilden. Hierbei sind sie allerdings der Erkennung und Eliminierung durch sogenannte natürliche Killerzellen (NK Zellen) ausgesetzt. Um der natürlichen Immunität durch NK-Zellen zu entgehen, haben Tumoren verschiedene Mechanismen entwickelt. Ein Beispiel ist die Freisetzung löslicher Liganden für den NK-Zellrezeptor NKG2D, der wichtige Effektormechanismen von NK Zellen vermittelt.

Injiziert man einer Maus Tumorzellen i.v., so bilden sich Lungenmetastasen. Interessanterweise konnte schon in den 60er Jahren gezeigt werden: bei Mäusen, die keine Thrombozyten haben, funktioniert diese Metastasenbildung nicht. So wurde schon früh den Thrombozyten eine Rolle in der Metastasierung von Tumoren beigegeben. Entfernt man bei den Mäusen zusätzlich die NK-Zellen, so entstehen wieder Lungenmetastasen. Thrombozyten „schützen“ Tumorzellen im Blut also vor den NK-Zellen. Wir arbeiten an der Aufdeckung der zugrundeliegenden Mechanismen und konnten bisher zeigen, daß Thrombozyten einen effektiven „Mantel“ um Tumorzellen bilden und dabei große Mengen TGF- freisetzen. Das aus den Thrombozyten stammende TGF- regelt NKG2D auf den NK-Zellen herunter.

Ein weiterer Mechanismus könnte darin bestehen, daß der Plättchenmantel den NK-Zellen einen scheinbar harmlosen Phänotyp vortäuscht, d.h. Tumorzellen umgeben sich demnach mit Thrombozyten wie der Wolf sich mit dem Schafspelz tarnt.

Ziele

Auf der Thrombozytenoberfläche sind zahlreiche immunregulatorische Moleküle vorhanden. Wir identifizierten Kandidaten, die NK Zellen hemmen aber auch stimulieren könnten. Die Situation erinnert an unsere Resultate auf dem Gebiet der Gefäßneubildung (Neoangiogenese). Hier spielen Thrombozyten ebenfalls eine Rolle, und es zeichnet sich ab, daß Sie nach Bedarf ihrer jeweiligen Umgebung Neoangiogenese fördern oder beeinträchtigen können. Wenn Thrombozyten dazu analog als Biolieferanten fungieren,

welche sich in ihrer immunregulatorischen Aktivität nach dem Bedarf des „Auftraggebers“ richten, dann ist es gut möglich, daß Tumoren diese Funktionen auszunutzen gelernt haben.

Unsere Untersuchungen zielen langfristig darauf ab, neue Therapieziele zu entdecken. Gelänge es, die Thrombozyten als Verbündete der Tumorzellen auszuschalten ohne ihre Funktion in der Blutgerinnung zu beeinträchtigen, dann könnte Tumormetastasierung möglicherweise verhindert werden.

Strategie

Um die funktionelle Relevanz der immunregulatorischen Funktion von Thrombozyten in der Interaktion von Tumorzellen, Thrombozyten und NK Zellen zu etablieren, sind zunächst Untersuchungen in vitro notwendig. Hier kann studiert werden, wie effektiv NK Zellen Tumorzellen abtöten. Durch Zugabe von Thrombozyten und gezielt wirksamen Blockern bestimmter Signalwege kann herausgefunden werden, welche immunregulatorischen Moleküle eine funktionelle Rolle spielen. Des Weiteren soll geprüft werden, ob eine medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaktivierung mit gängigen Arzneimitteln eine Immunmodulation bewirkt. Die Thrombozyten metastasierter Tumorpatienten werden gezielt auf einen möglicherweise veränderten Immunphänotyp hin untersucht, um Rückschlüsse auf mögliche Tumorescape Mechanismen zu ziehen.

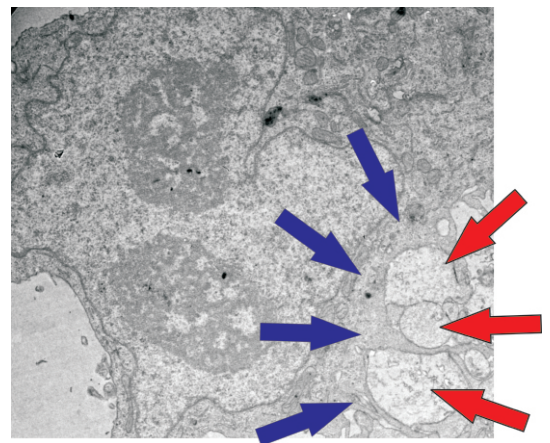


Abb.1: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Tumorzelle (links) in Interaktion mit Thrombozyten (rote Pfeile). Die Tumorzellmembran nimmt großflächig Kontakt mit den Thrombozyten auf (blaue Pfeile).

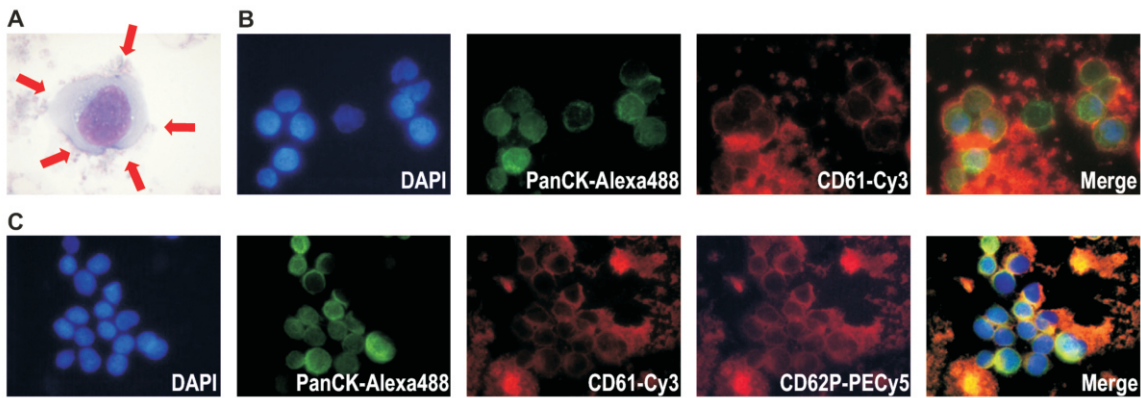


Abb. 2: Thrombozyten ummanteln Tumorzellen und werden dabei aktiviert

- (A) Eine Darmtumorzelle der Zelllinie HCT116 wurde mit Thrombozyten ko-inkubiert. Die roten Pfeile zeigen den sich rasch bildenden Mantel aus Thrombozyten.
- (B) Oberflächenmerkmale der gleichen Zellen wie in (A) sind hier farblich hervorgehoben. Tumorzellen färben sich grün an, Thrombozyten rot und Zellkerne blau.
- (C) Hier ist eine zusätzliche Anfärbung von p-Selectin (CD62P) durchgeführt worden. CD62P ist ein Bestandteil intrazellulärer Granula in Thrombozyten und erscheint auf der Oberfläche, wenn diese nach Aktivierung ihre Inhaltsstoffe freisetzen.

Platelets modulate NK cell anti-tumor reactivity

Platelets can no longer be regarded innocent bystanders when it comes to tumor metastasis. Importantly, they contribute to tumor immune escape: in mice, thrombocytopenia inhibits metastasis, and this is reversed by NK cell depletion. However, the knowledge regarding the molecular mechanisms by which platelets influence NK cells is fragmentary at best. We therefore focused on the study of platelet-mediated tumor immune escape and found that tumor cell - platelet interaction causes release of soluble factors including TGF- β , which potently downregulate NKG2D expression on NK cells. Of note, platelets produce at least 40 times more active TGF- β than any other cell type. We have found that platelet-derived TGF- β is, at least in great part, responsible for platelet-dependent reduction of NKG2D expression and subsequent inhibition of NK cell cytotoxicity and IFN-production.

In addition, „pseudoexpression“ of platelet membrane bound immunoregulatory molecules by tumor cells coated with activated platelets or platelet microparticles upon their entry to the bloodstream may play an immunoevasive role. Several immunoregulatory molecules, including various NK cell receptor ligands like MHC class I, GITR ligand or p-selectin are expressed on the platelet surface. We are currently establishing the functional significance of tumor cell pseudoexpression of platelet molecules. Our data indicate that platelets may provide a molecular mimicry mechanism for

tumor cells, which enables them to escape NK cell-mediated tumor immunosurveillance. Our results may help to identify novel therapeutic targets in oncology, especially in the adjuvant treatment setting.

Projektleitung

Dr. med. Hans-Georg Kopp

Eberhard Karls Universität Tübingen
Medizinische Universitätsklinik für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie, Pulmologie
Otfried-Müller Str. 10
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 87289
Fax: 0049/(0)7071/29 5689

hans-georg.kopp@med.uni-tuebingen.de

www.onkologie-tuebingen.de/ifw2.htm

