

Rolle des CD95/CD95-Liganden-Systems bei der radiogen induzierten Pneumonitis

F. Heinzlmann, V. Jendrossek, K. Lauber, K. Nowak, T. Eldh, R. Boras, R. Handrick, M. Henkel, C. Martin, S. Uhlig, D. Köhler, H.H. Eltzschig, M. Wehrmann, W. Budach, C. Belka

Strahlentherapeutische Behandlungsverfahren sind eine Säule der modernen Onkologie und somit an einer Vielzahl kurativer Konzepte beteiligt. Die Induktion akuter radiogener Nebenwirkungen, wie z.B. Pneumonitis (ca. 3–12 Wochen nach Radiatio), ist eine dosislimitierende Nebenwirkung der Ganzkörperbestrahlung und die Hauptursache für Dosisbeschränkungen bei thoraxassoziierten Tumoren. Die Dosisbeschränkung kann für die Patienten gravierende Folgen haben, da bei einer unzureichenden lokalen Tumorkontrolle keine Kuration der Erkrankung möglich ist. Klinisch ist die radiogen induzierte Entzündung der Lunge mit einer Einschränkung der Atemfunktion assoziiert und kann in bis zu 10% der Fälle letal verlaufen. Der zugrundeliegende Pathomechanismus für die Pneumonitis war bisher weitgehend unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Zelltodrezeptoren und deren Liganden strahleninduzierbar sind und unter Beteiligung von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen Entzündungsreaktionen auslösen können. Im Falle der von Bakterien oder Bleomycin vermittelten pneumonitischen Reaktion konnte eine Bedeutung des CD95/CD95-Liganden(L)-Systems gezeigt werden. Um zu prüfen, inwieweit dieses System an der Pathogenese der Pneumonitis beteiligt ist, wurden genetisch definierte Mausstämmen mit einer Defizienz des CD95-Rezeptors (LPR), CD95-Liganden (GLD) und Kontrollmäuse mit intaktem CD95-System (C57BL6/J) auf die Pneumonitisentwicklung nach Radiatio untersucht. Dabei wurde zur Evaluation einer Funktionsstörung der Lunge bei Pneumonitis nach Einzeit-Radiatio der rechten Lunge mit 0/12,5 Gy bei LPR-, GLD- und Kontrollmäusen zweimal pro Woche die Atemfrequenz bestimmt und der Atemwegswiderstand bestimmt. Histopathologische Veränderungen der Lunge wurden nach Abtötung der Tiere an d1, d8, d42 und d84 unter Verwendung der Hämatoxyllin/Eosin-Färbung analysiert.

Nach Etablierung eines Mausmodells konnte erstmalig der direkte Einfluss des CD95/CD95-Liganden-Zelltodrezeptor-Systems auf die Pneumonitisentwicklung nach Bestrahlung durch Bestimmung physiologischer Parameter (Atemfrequenz/Atemwegswiderstand) und histopathologischer Veränderungen nachgewiesen werden. Bei Mäusen mit intaktem CD95-System (C57BL6/J) kam es im Gegensatz zu Mäusen mit defektem Rezeptor (lpr-Mäuse) bzw. Liganden (gld-Mäuse) nach Einzeit-Radiatio des rechten Hemithorax mit 12,5 Gy zur Pneumonitisentwicklung mit signifikanter Erhöhung der Atemfrequenz zwischen d5–70 (p.m. d42) und zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes an d42. Parallel wurden pathognomonische histopathologische Veränderungen mit Verdickung der Alveolarwand, Auftreten eines interstitiellen Ödems und einer interstitiellen bzw. peribronchialen Entzündung festgestellt. Dabei war die bestrahlte rechte im Vergleich zur geschützten linken Lungenhälfte deutlich stärker von der Entzündungsreaktion betroffen.

Durch die Identifikation des CD95/CD95-Liganden-Systems ergeben sich nun durch Gabe von hemmenden CD95- bzw. CD95-Liganden-Antikörpern neue Therapieoptionen zur Prävention oder Behandlung der radiogen induzierten Pneumonitis, sodass möglicherweise eine höhere Bestrahlungsdosis mit konsekutiver Erhöhung der essentiellen lokalen Tumorkontrolle appliziert werden kann.