

Daniel Matthias Autenrieth  
Dr. med.

Immunhistochemische Charakterisierung tumorinfiltrierender Lymphozyten beim kolorektalen Karzinom

Geboren am 08.12.1980 in Stuttgart  
Staatsexamen am 27.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste maligne Tumorerkrankung. Trotz Optimierung chirurgischer Techniken und Einsatz adjuvanter Behandlungsstrategien ist die Prognose dieser Erkrankung vor allem im fortgeschrittenen Stadium weiterhin schlecht. Innerhalb der letzten zehn Jahre konnten auf dem Feld der Tumorummunologie bedeutende Fortschritte erzielt werden. Für die Entwicklung immuntherapeutischer Behandlungsoptionen beim KRK ist jedoch ein genaueres Verständnis der Interaktionen zwischen Tumor und Immunzellen unerlässlich. Die Rolle tumorinfiltrierender Lymphozyten beim KRK ist nach wie vor nicht ausreichend verstanden. Eine Reihe von Studien weist auf die Existenz tumorspezifischer Immunprozesse hin. Andererseits konnten auch immunsuppressive Vorgänge im Tumor nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden Gewebeproben von 30 Patienten mit kolorektalem Karzinom immunhistochemisch untersucht. Hierbei wurde ein Vergleich zwischen Tumorgewebe und tumorfreier Kolonmukosa vorgenommen, um spezifische Veränderungen der T-Zellpopulation im Karzinomgewebe darzustellen. Hauptaugenmerk wurde hierbei auf das Aktivierungsmuster und die Lokalisation zytotoxischer T-Zellen gerichtet. Ein weiterer Schwerpunkt war die Untersuchung der regulatorischen T-Zellpopulation ( $T_{reg}$ ) und deren Einfluss auf zytotoxische T-Zellen. Es konnte eine spezifische Erhöhung der Anzahl  $CD4^+$  T-Zellen im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich im Tumorgewebe eine erhöhte Frühaktivierung und eine erhöhte zytolytische Aktivität  $CD8^+$  tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL). Auch die Anzahl  $CD4^+FOXP3^+ T_{reg}$  Zellen war im Tumor im Vergleich zum Kontrollgewebe signifikant höher. Während allerdings die Gesamtzahl  $CD4^+$  Zellen in höheren Tumorstadien absank, nahm der Anteil der  $T_{reg}$  Fraktion an dieser Population im Verlauf der Erkrankung signifikant zu. Darüber hinaus konnte eine inverse Korrelation zwischen der Anwesenheit  $T_{reg}$  Zellen im Tumor und dem Ausmaß der Frühaktivierung  $CD8^+$  TIL gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen auf eine durch den Tumor induzierte Erhöhung der Anzahl regulatorischer T-Zellen und einer damit verbundenen Suppression der Aktivierung von zytotoxischen, tumorinfiltrierenden Lymphozyten hin.