



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Expressionsanalyse und Seroaktivität tumorspezifischer Antigene
beim Kolorektalen Karzinom**

Autor: Axel Gerhardt
Institut / Klinik: KKE Dermato-Onkologie (D070), DKFZ Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Stefan Eichmüller

Die Therapie des Kolorektalen Karzinom (KRK) basiert derzeit auf den Pfeilern der operativen Entfernung des Tumors, der Chemotherapie sowie der Bestrahlung. Eine neue Alternative bietet die Immuntherapie. In vielen wissenschaftlichen Arbeiten konnten Hinweise erbracht werden, dass Tumoren durch das Immunsystem erkannt und bekämpft werden können. Es sind derzeit etwa einhundert Antigene bekannt, die in Zusammenhang mit einer Immuntherapie als Zielstrukturen bei unterschiedlichen Tumorentitäten eine Rolle spielen und nutzbar gemacht werden können. Neben gewebe- und zelltypischen, mutierten, überexprimierten und postrational veränderten Genen spielen die Cancer-Testis bzw. Cancer-Retina assoziierten Antigene eine große Rolle, da sie nur in immunprivilegierten Geweben exprimiert werden, und deshalb als Antigene in immunogenen Therapieansätzen verwendet werden können. Ziel dieser Arbeit war es das Expressionsmuster und die Immunogenität dieser Antigengruppe beim KRK zu untersuchen und zu charakterisieren.

So wurden 12 Cancer-Testis und vier Cancer-Retina Antigene an 26 Patientengeweben und 8 Zell-Linien auf deren Expression, ein Patient mit multilokolärem Tumorbefall (Primarius und multiplen Metastasen) auf die Antigenlokalisation und vier häufig exprimierte Antigene auf die Immunogenität bei Patienten mit KRK hin überprüft.

Für das KRK konnten die Antigenfamilien MAGE-A, cTAGE und GAGE und besonders die Antigene MAGE-A1, cTAGE-1 und -5, sowie GAGE3-7 durch die hohen Expressionsraten als Erfolg versprechende Zielstrukturen beschrieben werden - insbesondere, weil eine humorale Immunantwort nachgewiesen werden konnte. Die lange Zeit bestehende Meinung das KRK zähle zu den gering immunogenen Tumoren und eine Immuntherapie sei nur schwer zu etablieren, erscheint durch die Ergebnisse dieser Arbeit wenig plausibel. Die Expression von Antigenen in Tumor-, Metastase- und Normalgewebe eines einzelnen Tumorpatienten zeigte eindrucksvoll die Diversität der Tumorzellen. Weiter konnte diese Arbeit belegen, dass auch entzündliche Gewebe als Vorstufe zum malignen Prozeß bereits eine Expression der als tumorassoziiert geltenden Antigene aufweisen. Hier bedarf es weiterer intensiver Untersuchungen. Trotz aller Schwierigkeiten, welche Tumorabwehr, Tumor-Escape-Mechanismen und Immunsuppression darstellen, konnten gezeigt werden, dass beim KRK viel versprechende, immunogene Antigene existieren, welche die Immuntherapie in Zukunft beim KRK als Ergänzung zu Chemotherapie und Radiatio in der adjuvanten oder palliativen Situation erscheinen lassen.