

Anna Sophia Köhlert, geborene Schlicker

Dr.med.

Einfluss neoadjuvanter Radiotherapie auf die systemische und lokale T-Zell-Immunantwort bei Rektumkarzinompatienten

Geboren am 20.03.1981 in Heidelberg

Staatsexamen am 11.06.2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Eine effiziente und langfristige Therapie etablierter intestinaler Tumore ist bislang nicht uneingeschränkt möglich. Konventionelle immunologische Therapieansätze scheitern meist an Abwehrmechanismen des Tumors, die die Einwanderung tumorspezifischer Effektorzellen verhindern. Komplementäre Therapien, die diese Abwehrmechanismen umgehen und den Tumor somit zugänglich für Effektorzellen des Immunsystems machen, sind daher von besonderem therapeutischen Nutzen.

Es wurde gezeigt, dass eine lokale ionisierende Bestrahlung des Tumorgewebes eine Entzündungsreaktion hervorruft, die eine Aktivierung des Tumorendothels bewirkt. Dies begünstigte im Mausmodell eine gezielte Tumorbekämpfung durch Reaktivierung tumorspezifischer Effektorzellen und deren anschließende Infiltration des Tumors.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Frequenzen Tumorantigen-spezifischer T-Zellen aus Blut und Knochenmark von unbestrahlten Patienten, Patienten vor Bestrahlung und neoadjuvant bestrahlten mittels funktioneller Elispotanalysen getestet. Nach neoadjuvanter Bestrahlung wurde eine Erhöhung MUC 1- und tumorspezifischer $TZ_{IFN-\gamma}$ beobachtet, deren Anzahl sich innerhalb von drei Monaten nach Bestrahlung noch weiter erhöhte. Die Aktivierung tumorantigenspezifischer TZ_{IL-10} erhöhte sich in Blut und Knochenmark nur kurz nach der Bestrahlung. Es konnte keine Korrelation dieser Frequenzen mit Tumorlokalisierung und Tumor-UICC-Stadien festgestellt werden. Zudem unterschieden sich die Ergebnisse der Patienten vor Bestrahlung kaum von denen der Unbestrahlten. Auch eine unspezifische T-Zellaktivierung durch bestrahltes Tumorslysat bei gesunden Spendern wurde nicht gefunden.

Das $TZ_{IFN-\gamma}/TZ_{IL-10}$ -Verhältnis änderte sich direkt nach der Bestrahlung wenig, während drei Monate später die $TZ_{IFN-\gamma}$ -Frequenzen gestiegen und die TZ_{IL-10} -Frequenzen gesunken waren. Die T-Zellantwort zweier Patienten auf autologes bestrahltes und unbestrahltes Tumorslysat war nach Bestrahlung vergleichbar. Die lokalen Bestrahlungsfolgen wurden immunhistologisch untersucht, wobei eine stark erhöhte T-Zelltumorinfiltration festgestellt wurde. Sie basierte hauptsächlich auf einer gesteigerten Tumorinvasion zytotoxischer CD8⁺ T-Zellen, aber auch auf einer verstärkten CD4⁺ T-Zellinfiltration mit relativ erniedrigtem Anteil regulatorischer T-Zellen.

Hier konnte somit zum ersten Mal eine bestrahlungsinduzierte systemische Aktivierung tumorspezifischer Effektor-T-Zellen beim Menschen, die von einer Zunahme tumorinfiltrierender T-Zellen begleitet war, gezeigt werden.

Die vorliegende Arbeit spricht für die Möglichkeit, ionisierende Bestrahlung immuntherapeutisch zur Induktion systemischer tumorspezifischer T-Zellen zu nutzen, um die Infiltration in das Tumorgewebe zu steigern.