

Sophia Valeska Keim  
Dr. med.

## **Tumormikromilieu und systemische Immunregulation des Pankreaskarzinoms**

Promotionsfach: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Jäger

Die immunhistochemische Quantifizierung Tumor-infiltrierender Immunzellen sowie die Analyse des lokalen und systemischen Zytokin-Milieus in verschiedensten Tumorentitäten unterstützt die Hypothese, dass die körpereigene Immunantwort einen entscheidenden Einfluss auf Entstehung, Progression und Therapieansprechen von Malignomen besitzt.

Die vorliegende Arbeit analysiert Tumorzellinfiltrat, lokales und systemisches Zytokinmilieu sowie tumorspezifische Antikörper-Antwort im Pankreaskarzinom und liefert erstmals eine umfassende Charakterisierung der Immunreaktion für diese aggressive Entität. Diese soll als Ausgangspunkt für gezielte funktionelle Studien genutzt werden. Untersucht wurde eine Gruppe von 52 Therapie-naiven Pankreaskarzinom-Patienten sowie Serien von 30 gesunden Spendern. Durch die Separierung von Tumor und umgebendem Bindegewebe (Stroma) wurde das spezifische Wachstum des Karzinoms berücksichtigt.

Die Dichte des gesamten Immunzellinfiltrats zeigte eine große interindividuelle Variabilität mit Zellzahlen zwischen 100 und 3000 pro  $\text{mm}^2$ . Zytotoxische T-Zellen bildeten nur einen geringen Anteil des T-Zell-Infiltrats, korrelierten aber positiv mit intratumoraler Konzentration des Chemokins CXCL-9. Sie waren überwiegend stromal ohne direkten Bezug zu Tumorzellen lokalisiert und von inhibitorisch wirkenden Tumor-assoziierten M2-Makrophagen (TAM) umgeben. TAM-Dichte zeigte einen Trend zu prognostisch negativem Einfluss auf das Gesamtüberleben. Natürliche Killer-Zellen waren in der gesamten Kohorte nur in sehr geringer Zahl vorhanden, zudem korrelierte ihre Dichte positiv mit dem wahrscheinlich durch Tumorzellen sezernierten Zytokin MIF, welches deren zytolytische Aktivität noch supprimiert. Eine positive Korrelation bestand hingegen zu Serumkonzentration von RANTES, welches gegenüber Gesunden signifikant erniedrigt war und möglicherweise therapeutisch genutzt werden könnte. Regulatorische T-Zellen waren nur gering konzentriert und spielen daher vermutlich keine entscheidende immunsuppressive Rolle. In 25% der analysierten Karzinome war die Bildung tertiärer lymphoider Strukturen (TLS) zu beobachten. Bei insgesamt geringer B-Zell-Dichte und fehlender Korrelation zu Tumor-Antigen assoziierten Antikörpern im Serum der Patienten ist die Bedeutung dieser TLS allerdings unklar.

Negative Kostimulation von infiltrierenden T-Zellen via *Programmed death-1* (PD-1) und dessen Ligand PD-L1 scheint im Pankreaskarzinom bei nur sehr geringer Expression höchstens eine eingeschränkte Rolle zu spielen, wobei PD-L1-Expression sich dennoch als unabhängig prognostisch negativer Faktor erwies (HR=1,27).

Die Konzentration immunstimulatorischer Zytokine lag systemisch und lokal jeweils 1-2 Zehnerpotenzen unterhalb der immunsuppressiven Zytokine. Systemische Zytokine zeigten größtenteils keinen Einfluss auf das lokale Mikromilieu. Zudem bestand häufig eine Diskordanz zwischen lokaler und systemischer Konzentration, so dass der Rückschluss von serologischen Immunmarkern auf intratumorale Verhältnisse als nicht gerechtfertigt zu werten ist.

Systemisch dominierte IL-4, das durch Inhibierung von T<sub>H</sub>1 und Makrophagen tumorfördernd ist, gemeinsam mit dem Wachstums- und Tumorzellmigrationsfaktor PDGFbb und dem Chemokin CCL-27, das in Tumorzellen Apoptose blockiert. IFN- $\alpha$ 2, im malignen Melanom als immunstimulatorisches Zytokin erfolgreich therapeutisch genutzt, war im Serum der Pankreaskarzinom-Patienten signifikant verringert konzentriert und wäre somit möglicherweise auch in dieser Entität supportiv therapeutisch nutzbar.

Lokal fördern multiple stark exprimierte Wachstumsfaktoren (SCGF, PDGFbb, bFGF, VEGF) sowie protumorigene Chemokine (CXCL-12, CCL-7) Tumorzellwachstum und –migration. Interessanterweise zeigte sich die VEGF-Konzentration intrastromal als unabhängig prognostisch positiv, während intratumorales VEGF erwartungsgemäß prognostisch negativ wirkte.

Die Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 werden offenbar durch Pankreaskarzinom-Zellen selbst exprimiert und befähigen diese so zu Transmigration und Metastasierung, während systemische Herunterregulation die Einwanderung von Immunzellen in Tumor und drainierende Lymphknoten erschwert.