

Markus Feuerer
Dr. med.

Das Knochenmark, ein immunologisch reaktives Organ mit der Potenz der Antigenpräsentation und primären T-Zellaktivierung *in situ*: Untersuchungen im Mausmodell und bei Mammakarzinom-Patientinnen

Geboren am 20.10.1973
Reifeprüfung am 16.06.1993
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994 bis WS 2001
Physikum am 16.09.1996 an der Universität Mainz
Klinisches Studium an der Universität Heidelberg
Praktisches Jahr im Klinikum der Universität Heidelberg
Staatsexamen am 03.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach (Institut): Deutsches Krebsforschungszentrum
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. B. Kyewski

Während das Knochenmark als primäres lymphatisches Organ bekannt ist, wurde sein Potenzial, auch sekundäre lymphatische Immunfunktionen auszuüben, bisher kaum untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass naive, antigenspezifische T-Zellen ins Knochenmark-Parenchym migrieren können und dort primär aktiviert werden. Die Präsentation von fremdem Antigen im Knochenmark geschah durch CD11c⁺ DC. Sie waren sehr effizient bei der Aufnahme von exogenem (löslichem und zellulärem) Antigen und konnten diese über MHC-Klasse I und II Moleküle prozessieren. Die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen korrelierte mit der Präsenz von APC/T-Zell-Aggregaten im Knochenmarks-Stroma. Eine primäre T-Zellantwort im Knochenmark konnte auch in der Abwesenheit von sekundären lymphatischen Organen generiert werden. Prominente Knochenmarks T-Zellantworten gegen zirkulierende Tumorzellen konnten auch aus dem normalen T-Zell Rezeptor-Repertoire generiert werden. Die Antwort war nicht tolerogen, sondern resultierte in einer Generierung von antigenspezifischen zytotoxischen T-Zellen.

Diese Befunde belegen die Einzigartigkeit des Knochenmarks als lymphoides Organ. Es besitzt, sowohl die Fähigkeit zur Hämato- und Lymphopoese, wie auch zur Generierung systemisch vermittelter T-Zell Immunität. Wegen seiner Größe und der weiten Verteilung im Organismus könnte es eine wichtige Rolle für die systemische Immunkontrolle spielen.

Vorhergehende Studien im Tiermodell haben gezeigt, dass das Knochenmark ein privilegiertes Kompartiment darstellt, in dem potenziell letale Tumorzellen von dem Immunsystem kontrolliert werden. Die Koexistenz von ruhenden Tumorzellen, als

persistierende Quelle von Tumorantigenen und von tumorspezifischen Gedächtnis-T-Zellen, legt eine Balance zwischen proliferierenden Tumorzellen und der Wirtsimmunkontrolle nahe. In dieser Arbeit wurde auch das Knochenmark von Mammakarzinom-Patientinnen und der Einfluss des Tumors oder disseminierter Tumorzellen, auf die Immunzellen des Knochenmarks, untersucht. Aus dem Knochenmark von Patientinnen gewonnene CD8⁺ T-Zellen zeigten eine Population von tumorantigen-spezifischen, HLA-A2/Her-2/neu₃₆₉₋₃₇₇ Tetramer bindende Zellen. Patientinnen mit disseminierten Tumorzellen (CK-19⁺) im Knochenmark, zeigten mehr CD4⁺CD45RO⁺ Zellen und mehr CD56⁺CD8⁺ Zellen im Knochenmark, als Knochenmarksproben von CK-19⁻ Patientinnen. Nur einige der Veränderungen im Knochenmark der Brustkrebspatientinnen konnten auch im peripheren Blut entdeckt werden.

Damit ist das Knochenmark ein potenziell wichtiges, bisher aber kaum genutztes Kompartiment zur Immundiagnose in pathologischen Situationen. Mit seiner, in verschiedenen Mausmodellen gezeigten Fähigkeit der primären T-Zellaktivierung, bietet das Knochenmark somit die Möglichkeit, Immunveränderungen in einem Organ zu untersuchen, dass für Immunität offenbar wichtig ist. Dadurch können Informationen erlangt werden (z.B. APC/T-Zelle Interaktionen), die aus dem peripheren Blut nicht unmittelbar erfassbar sind.