

Stefanie Ziegler

Dr.med.

## **Komplementsynthese durch Tumorzellen: Bedeutung für die Tumorabwehr**

Geboren am 14.02.1974 in Landau i.d.Pfalz

Staatsexamen am 27.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med.vet. M. Kirschfink

Das Komplementsystem ist ein wichtiger Effektor der Antikörper-vermittelten zytotoxischen Immunreaktion und ist in ein komplexes Netzwerk von aktivierenden und hemmenden Komplementregulatoren eingebettet. Wie diese Regulatoren bei der Immunantwort gegen Tumoren zusammenwirken und die Suszeptibilität von Tumorzellen gegenüber zytotoxischen Komplementeffekten modifizieren, ist zur Zeit Gegenstand detaillierter Untersuchungen. Genaue Kenntnisse über die Regulation dieser Faktoren im Tumorgewebe bilden eine wichtige Grundlage für jede Art immun-therapeutischer Intervention mit Tumor-gerichteten Antikörpern.

Anti-Tumor-Effekte, vermittelt durch das Komplementsystem, konnten *in vitro* gezeigt werden, und histologische Untersuchungen belegen, dass die meisten Tumorgewebe mit Immunkomplexen und Komplementaktivierungsprodukten infiltriert sind. Im Gegenzug entwickeln die Tumorzellen eine Reihe von intra- und extrazellulären Schutzmechanismen gegen einen Komplementangriff. Eine solche Abwehrmaßnahme ist die Produktion löslicher Komplement-Inhibitoren, wie z.B. C1Inhibitor, Faktor I, Faktor H und sCD59. Wir konnten bei Ovarial-, Prostata- und Mammakarzinomzelllinien sowie bei einer erythro-leukämischen Zelllinie zeigen, dass sie C1Inh, FI, FH und eine lösliche Form des membranständigen Regulators CD59 synthetisieren. Die Sekretion war durch bestimmte Zytokine, v.a. durch IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  und TNF- $\alpha$  steigerbar. Es gelang der Nachweis ihrer funktionellen Aktivität, was darauf hinweist, dass die sezernierten Komplementregulatoren im Mikromilieu des Tumors einen Schutzmechanismus gegenüber der zytotoxischen Aktivität des Komplementsystems darstellen.

Andererseits zeigte sich in der hier vorgestellten Untersuchung auch, dass einige der Tumorzelllinien die Komplementfaktoren C3 und C4 in funktionell aktiver Form produzierten, und dass deren Synthese ebenfalls durch bestimmte Mediatoren steigerbar war. C3 und C4 stellen die mengenmäßig entscheidenden Serumkomponenten der lytischen Komplementkaskade dar. Es ist zu vermuten, dass im Tumorumfeld ein subtiles Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen und inhibierenden Substanzen herrscht. Bei Vorherrschen der inhibitorischen Effekte ist eine verstärkte Tumorresistenz gegenüber einer Komplement-vermittelten Lyse zu vermuten. Bei Überhandnahme der inflammatorischen Komplementkomponenten wäre einerseits eine Tumorinvolution vorstellbar. Jedoch könnte andererseits der Tumor gerade auch von diesen Milieubedingungen profitieren: Zellproliferation, Gewebedegradierung, veränderte Hämostasebedingungen und Gefäßpermeabilitätserhöhung ermöglichen hierbei dem Tumor expansives Wachstum und Metastasierung. Die Produktion der Faktoren C3 und C4 könnte einen Beitrag zur Aufrechterhaltung dieser Entzündungsreaktion darstellen.

Ob im Einzelfall eher die proinflammatorischen oder die inhibierenden Komponenten in der Summe entscheidend sind („Nettoeffekt“), bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. In klinischen Studien zeigten sich im Serum von Tumorpatienten verglichen mit Kontrollproben sowohl erhöhte als auch erniedrigte Spiegel von C3, aber auch von C1Inh und FH. Deshalb scheinen systemische Messungen die Situation in der Umgebung des Tumors nur ungenügend widerzuspiegeln und zukünftige Untersuchungen sollten sich verstärkt auf das Mikromilieu des Tumors richten.