

Carina Riediger
Dr. med.

Adenoviral-vermittelte Immuntherapie des Kolorektalen Karzinoms mit Flt3-Ligand im Mausmodell

Geboren am 08.12.1976 in Reutlingen
Staatsexamen am 11.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Encke

Das kolorektale Karzinom stellt weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen mit einer der höchsten Sterberaten dar. Die bislang einzige kurative Therapie ist die chirurgische Tumorresektion, welche in adjuvanten und neoadjuvanten Konzepten durch Chemotherapie beziehungsweise Radiochemotherapie Ergänzung findet. Selbst bei kurativer Therapie liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur bei etwa 50%, bei fortgeschrittenem Tumorleiden trotz palliativer Therapie unter 10%.

In dieser Arbeit wurde ein neuer therapeutischer Ansatz zur Therapie kolorektaler Karzinome am Mausmodell untersucht. Es wurde die DZ-basierte Immuntherapie mittels adenoviral-vermitteltem Gentransfer des Flt3-Liganden am heterotopen Kolonkarzinommodell durchgeführt. Der Flt3-Ligand ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor, der unter anderem die Aktivierung sowie Differenzierung dendritischer Zellen (DZ) induziert. Durch die immunregulatorische Schlüsselrolle dieser Antigen-präsentierenden Zellen soll eine spezifische antitumorale Immunreaktion induziert werden.

Durch die Generierung des speziellen therapeutischen adenoviralen Vektors pAdFlt3L wurde eine Möglichkeit zum Gentransfer des Flt3L-kodierenden Gens geschaffen. Nach Applikation des Vektors pAdFlt3L in vivo konnten hohe Konzentrationen des Flt3-Liganden im Organismus der Versuchstiere erreicht werden. Es wurde in histopathologischen wie immunologischen Untersuchungen gezeigt, dass die hohen Spiegel an Flt3L zu einer Aktivierung der antigenpräsentierenden DZ führten. Die so aktivierten DZ sollten nach Antigenpräsentation spezifisch zytotoxische T-Zellen aktivieren, was zu einer körpereigenen Abwehrreaktion gegen den Tumor führte.

In dieser Arbeit konnte weiter gezeigt werden, dass so eine Verhinderung der Tumorentstehung nach spezifischer Vakzinierung mit pAdFlt3L in Anwesenheit von Tumorantigenen möglich ist. Es konnte jedoch keine komplette Remission vorbestehender Tumore erreicht werden. Dies legt die Anwendung dieser Therapie in adjuvanten

Therapiekonzepten und zur Rezidivprophylaxe nahe. Summa summarum stellt dieser Ansatz einer Immuntherapie zur Behandlung maligner Tumore einen vielversprechenden Ansatz dar.