

Yingjie Qian  
Dr. sc. hum.

## **Targeting of tumor antigens to dendritic cells in vivo induces protective tumor immunity in a B16 melanoma model**

Geboren am 17.06.1971 in Tianjin, VR China

Bachelor of medicine am 30. Juni 1995 an der Medizinischen Universität Tianjin,

Master of science am 28. Januar 2002 an der Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Karsten Mahnke

Dendritische Zellen (DCs) exprimieren einen Antigenrezeptor DEC-205, der Antigene in ein MHC Klasse-II Kompartiment einschleust und die Antigenpräsentation an T Zellen vermittelt. Dieser Rezeptor ist im Vergleich zu anderen Rezeptoren wie dem Makrophagen-Mannose Rezeptor sehr effizient und lässt sich durch spezifische Antikörper nachweisen.

Um die Eigenschaft der effizienten Antigen-Aufnahme und Präsentation für die Entwicklung eine neuartigen Immunisierungsstrategie auszubeuten, koppelten wir das Melanomantigen Tyrosinase related protein (TRP) -2 an anti-DEC-205 Antikörper und injizierten diese Konjugate in Mäuse. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass injizierte Anti-DEC-Tumorantigen Konjugate nahezu ausschließlich an DCs in vivo binden und von diesen auch endozytiert werden.

In weiteren Experimenten wurden diese Anti-DEC-Tumorantigen Konjugate zusammen mit dem DC Stimulator CpG injiziert um eine Vakzinierung gegen Melanomzellen zu induzieren. Wurden diesen vakzinierten Mäusen anschließend B16 Melanomzellen intravenös verabreicht, zeigte sich, dass alle Tumore erfolgreich abgestoßen wurden. In nicht vakzinierten Mäusen war hingegen ein Anwachsen aller injizierter Tumore zu verzeichnen.

Diese Experimente haben somit eine erfolgreiche Vakzinierung gegen das Melanom mittels des Antikörpertargetings belegt. Für die klinische Verwendung ist es aber viel wichtiger existierende Melanome zu heilen. Dazu wurden Mäuse B16 Zellen (Melanom Zellen) injiziert und 1 Woche nach Anwachsen der Tumore mit der Injektion der anti-DEC-TRP2 Konjugate in die mit dem Tumor belasteten Tiere begonnen. Hier konnten wir zeigen, dass das Wachstum der implantierten B16 Zellen in vivo durch die Behandlung mit anti-DEC Konjugaten deutlich verlangsamt wurde.

Noch wichtiger war, dass bei der Injektion von Tandem-Konjugaten, bestehend aus DEC-Antikörpern die mit zwei Melanom Antigenen (TRP2 und gp100) konjugiert waren, ungefähr 80 % der tumortragenden Mäuse überlebten und den Tumor abstießen.

Die eingehende Analyse der Immunreaktion hat gezeigt, dass die Immunisierung mit anti-DEC-TRP2 Konjugaten die Induktion von Melanom-spezifischen CD4 und CD8 T Zellen hervorruft.

Zusammenfassend zeigen die hier erhobenen Daten, dass das „Targeting“ von DCs in situ durch künstliche Antikörper-Antigen Konjugate eine neuartige Methode sein könnte, eine andauernde Tumormunität gegen das Melanom zu erzeugen.