

Christine Volk

Dr. med.

## **Funktionelle Tumor-reaktive T-Zellen im Knochenmark und Peripherem Blut von Patienten mit Pankreaskarzinom**

Geboren am 31.05.1977 in Speyer

Reifeprüfung am 21.06.1996 in Ludwigshafen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1998 bis SS 2005

Physikum am 28.08.2000 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 02.06.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Weitz

Das Pankreaskarzinom ist eine aggressive und therapieresistente Tumorerkrankung. Für neue immuntherapeutische Therapieansätze sind wichtige Grundlagen wie z.B. die spontane Immunantworten gegen Tumorantigene im Patienten, bis heute nur unzureichend untersucht.

In dieser Arbeit wurde das Knochenmark und das Peripheren Blut von 35 Pankreaskarzinompatienten auf Tumorantigen-spezifische Memory T-Zellen und ihr therapeutisches Potential untersucht. Es konnte eine hohe Anzahl Tumor-spezifischer T-Zellen in den Knochenmarkproben und in ca. 50% der Proben des Peripheren Blutes nachgewiesen werden. Diese T-Zellen sezernierten das TH1 Zytokin IFN- $\gamma$  nach Tumorantigen-Stimulation. Das steht im Gegensatz zu früheren Studien, die ein vorherrschendes TH2 Profil beschrieben haben. Die TH1-Zellen der Karzinompatienten waren in der Lage autologe Tumorzellen zu erkennen und in vitro zu lysieren. Weiter konnte durch die erfolgreiche Therapie von autologen Tumor tragenden NOD/Scid Xenograft Mäusen mittels kurzzeitstimulierten T-Zellen das therapeutische Potential in Vivo verdeutlicht werden.

Hingegen konnte in der Kontrollgruppe (Patienten mit Chronischer Pankreatitis), keine Pankreasantigen-spezifischen T-Zellen nachgewiesen werden. Dieser Unterschied könnte bei der diagnostischen Differenzierung zwischen Pankreaskarzinom und Chronischer Pankreatitis hilfreich sein.

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass Tumorantigen-spezifische T-Zell-Antworten in Patienten mit Pankreaskarzinom ablaufen können. Dabei kommt es zur Anreicherung von Tumor-reaktiven Memory T-Zellen im Knochenmark. Das Knochenmark scheint somit ein entscheidendes Organ für die Entstehung und Aufbewahrung von Tumorantigen-erfahrenen T Zellen zu sein.