

Natalija Inzkirweli
Dr. med.

Evaluation verschiedener Beladungsstrategien Dendritischer Zellen mit der KS24.22 Mamakarzinom-Zelllinie im Hinblick auf die Entwicklung einer zellulären Vakzine.

Geboren am 17.11.1997 in Macharadse/Georgien
Staatsexamen am 10.11.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h.c.G. Bastert

Dendritische Zellen wurden bereits erfolgreich in verschiedenen immuntherapeutischen Konzepten eingesetzt, so im Rahmen der Therapie des Malignen Melanoms. Es ist jedoch bisher unklar, welche Art von Tumorzellpräparationen eine optimale Antigenquelle zur Beladung Dendritischer Zellen darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine bereits etablierte und immuntherapeutisch eingesetzte Mammakarzinom-Zelllinie KS24.22 als Antigenquelle zur Beladung Dendritischer Zellen (DZn) verwendet. Es wurden drei Tumorzellpräparationen verglichen: UV-Bestrahlung, Schockgefrieren und Hitzeschockbehandlung. Analysiert wurde die Induktion der Apoptose bzw. Nekrose und der Vorteil in der Phagozytose der apoptotischen versus nekrotischen KS24.22 Tumorzellen durch die DZn. Anschließend wurde die Fähigkeit der unterschiedlich beladenen DZn zur Induktion der INF- γ Produktion durch die zytotoxischen T-Zellen untersucht.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Apoptose der KS24.22 Tumorzellen ausschließlich durch kurze Bestrahlungszeiten mit UV-Licht induziert wird. Die besten Ergebnisse wurden durch eine einminütige UV-Bestrahlung erreicht. Unabhängig von der Dauer der Behandlungs- bzw. der Inkubationszeit führen Hitzeschockbehandlung und Schockgefrieren zur Nekrose der KS24.22 Tumorzellen. Wir konnten zeigen, dass sowohl apoptotisches Tumorzellmaterial als auch das Lysat von DZn gleichermaßen phagozytiert wird. Das Phagozytosemaximum wird bereits nach 4 h Koinkubation erreicht. Im Gegensatz zu apoptotischen Tumorzellen wurde in einigen Fällen eine Reifungsstörung der DZn durch das Lysat beobachtet. Ein signifikanter Vorteil in der Induktion der INF- γ -Produktion durch CD3+ T-Zellen liegt im Einsatz von DZn, beladen mit apoptotischem Tumorzellmaterial. Bei allen übrigen Versuchsansätzen lagen die INF- γ -Werte im Hintergrundbereich unbeladener

DZn. Zur Induktion einer signifikanten INF- γ -Produktion durch die CD3⁺-T-Zellen waren insgesamt zwei Restimulationszyklen notwendig.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen einen Vorteil der Verwendung von apoptotischen KS24.22 Tumorzellen sowohl zur Beladung der DZn als auch zur anschließenden *in vitro* Aktivierung der CD3⁺ T-Zellen. Diese Daten unterstützen die Weiterentwicklung und den Einsatz einer DZ-Vakzine bei Mammakarzinompatientinnen als eine „Zusatztherapie“ neben herkömmlichen Standardverfahren.