

Christoph Wolfram Domschke
Dr. med.

Die Bedeutung des Tumormikromilieus für die spontane Induktion spezifischer Immunantworten beim Mammakarzinom

Geboren am 18.02.1982 in Erlangen
Reifeprüfung am 23.06.2001 in Münster
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 2001/2002 bis SS 2008
Physikum am 02.09.2003 in Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg, New York (Cornell University) und Basel
Staatsexamen am 11.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Altevogt

Tumorgerichtete Immunantworten sind ein häufig beschriebenes Phänomen. Gleichwohl sind bislang deren klinische Relevanz bzw. die Rahmenbedingungen ihrer Generierung weitgehend unbekannt. Die vorliegende Arbeit dokumentiert die Präsenz von tumorspezifischen Immunantworten in einem Großteil von 207 untersuchten primären Mammakarzinompatientinnen. Eine spontane, tumorgerichtete T-Zell-Immunität - nicht aber eine B-Zell-Immunantwort - korrelierte mit einem verminderten Mortalitätsrisiko. Antitumor-Typ I-T-Zell-Immunantworten zeigten eine Korrelation zu Tumoren mit erniedrigten TGF β 1- und erhöhten IFN- α -Zytokinkonzentrationen, während eine tumorspezifische B-Zell-Immunität mit einem entgegengesetzten Zytokinmikromilieu korrelierte. Diese Zytokinexpression lässt zwei wesentliche Subgruppen von Mammakarzinomen hinsichtlich verschiedener prognostischer Merkmale, wie beispielsweise Grading, Rezeptorstatus und proliferativer Aktivität, unterscheiden. Beide Zytokine modulieren unreife Dendritische Zellen in ihrer Kapazität, primäre Typ I-T-Zell-Immunantworten zu induzieren, und regulieren damit potentiell eine systemische tumorgerichtete Immunantwort durch Einflußnahme auf Dendritische Zellen während der Antigenaufnahme.

Neben dem regulativen Mikromilieu im Tumorgewebe induzierten periphere Tumorantigene, wie beispielsweise MUC-1, eine effiziente T-Zell-Immunität über Antigenpräsentation durch CD11⁺ Dendritische Zellen im humanen Knochenmark. Eine erhöhte Konzentration an peripheren Tumorantigenen (CA 15-3, CEA) war bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen festzustellen und induzierte bei einem Großteil der Patientinnen tumorgerichtete Typ I-T-Zell-Immunantworten. Eine *Follow-up*-Analyse der untersuchten Patientinnen ist für ein abschließendes Urteil über die Bedeutung tumorgerichteter T-Zell-Immunität als unabhängigen Prognosemarker beim metastasierten Mammakarzinom nötig.

Eine tumorgerichtete Typ I-T-Zell-Immunität korrelierte außerdem mit dermalen, autoreaktiven T-Zell-Antworten aufgrund ähnlicher Antigenexpression (z. B. MUC-1,

Kollagen) in nicht-maligner Haut und Tumorgewebe. Jedoch induzierte eine höhere und spezifischere Antigenexpression im Tumorgewebe eine im Vergleich zu zellulären Autoimmunphänomenen höhere Prävalenz an tumorgerichteten Typ I-T-Zell-Immunantworten. Gleichzeitig förderte das Mikromilieu des Tumorgewebes die Induktion von humoraler Autoimmunität durch Expression von IL-12 und damit einhergehende Stimulation der B-Zell-Aktivität.

Die vorliegende Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis von Tumor-Immuninteraktionen und impliziert eine prognostische Relevanz von Gedächtnis-T-Zellen des Knochenmarks sowie deren potentiellen Einfluß auf paraneoplastische Autoimmunphänomene beim Mammakarzinom.