

Christina Becker
Dr. med.

Charakterisierung von Alterationen der Antigen-Präsentationsmaschinerie in mikrosatelliteninstabilen kolorektalen Karzinomen und Untersuchung der zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen

Geboren am 16.07.1976 in Saarbrücken
Staatsexamen am 09.05.2006 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. von Knebel Doeberitz

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung mit steigender Tendenz, dessen Anteil an mikrosatelliteninstabilen MSI-H-Tumoren dabei 15 % beträgt. MSI-H-Tumoren entstehen auf Grund eines defekten DNA-Mismatch-Reparatur-Systemes (MMR), deren Fehlerrate besonders hoch in repetitiven Sequenzen, den Mikrosatelliten, ist. Im Fokus stehen die kodierenden Mikrosatelliten (cMS), welche für die APM verantwortlich sind, sowie deren Auswirkung auf die Kommunikation zwischen Tumorzelle und Immunsystem und deren Mutationshäufigkeiten im Vergleich zu mikrosatellitenstabilen MSS-Tumoren. Ziel der Arbeit ist die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die zu einem Verlust der Antigenpräsentation führen sowie der Identifikation von betroffenen APM-Proteinen in den Tumorentitäten MSI-H und MSS. Zur Analyse wurden 20 MSI-H-Tumoren und 20 MSS-Tumoren ausgewählt um auf Mechanismen der Proteinveränderung der APM und des Immunevasionsverhalten hin zu untersuchen. Zusammenfassend zeigt sich, dass MSI-H-CRCs eine erhöhte Infiltrationsdichte zeigen und konsekutiv durch den immunselektiven Druck eine erhöhte Frequenz von HLA I-Verlusten haben. Als molekularer Mechanismus, der diesen Veränderungen zu Grunde liegt, sind Mutationen in kodierenden Mikrosatelliten in Genen, die für Proteine des APM kodieren, verantwortlich. Die Fragestellung, welche Komponenten des HLA-Antigenpräsentation-Systems bei MSI-H-CRC am häufigsten alteriert sind, kann durch die Identifikation von HLA-A- und B2M-Verlusten als zentralen Mechanismus der Immunevasion bei MSI-H-CRC durch diese Arbeit eindeutig beantwortet werden. Die MSS-Tumoren zeigen dagegen nur bedingt genetischen Alterationen jedoch vermehrte Herunterregulationen vor allem in den Transportproteinen. Bei den Proteasomeinheiten überwiegen die Expression „Standard“-Immunoproteasome, welches durch die schwächere Immunreaktion bedingt scheint. Hingegen spiegelt sich die verstärkte lokale Immunantwort bei MSI-H- verglichen mit MSS CRCs in einer erhöhten Expressionsfrequenz Interferon-Gamma-Induzierter APM-Proteine (HLA II, Immunoproteasom-Komponenten) wieder. Auf Grund der Ergebnisse lässt sich darlegen, dass die Tumorentitäten MSI-H und MSS in CRCs nicht nur in ihrer Karzinogenese ein differentes Verhalten zeigen, sondern auch auf molekularer Ebene unterschiedliche Mechanismen zur Immunevasion haben. Dies ist grundlegend für therapeutische Ansätze. Denn es zeigt sich in verschiedenen Studien, dass die MSI-H-Tumoren und die MSS-Tumoren auch ein unterschiedliches Ansprechen auf Therapien und somit auf die Prognose zeigen.

Diese Daten belegen indirekt, dass die Akkumulation immunogener Frameshift-Peptide in MSI-H-CRC als direkte Folge der Mismatch-Reparatur-Defizienz eine wesentliche Rolle für den klinischen Verlauf dieser Erkrankung spielt. Somit sind die Ergebnisse dieser Arbeit essentielle Grundlage für die Entwicklung neuer Therapiekonzepte beim MSI-H-CRC, z.B.

adjuvante Vakzinierung mit Frameshift-Peptiden, die unmittelbar vor der Evaluierung in klinischen Studien stehen.