

Christopher Schnappauf
Dr. med.

Homing-Rezeptor – Expression auf T-Zellen in Mammakarzinompatientinnen und gesunden Spendern

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. Prof. h. c. Christof Sohn

Die gezielte Migration der Immunzellen im menschlichen Körper ist eine Grundvoraussetzung für das Funktionieren des Immunsystems. Hierzu exprimieren sie ein spezifisches Profil an Adhäsionsmolekülen und Chemokinrezeptoren. Im Knochenmark von Mammakarzinompatientinnen findet sich ein hoch individuelles Repertoire an Tumor-spezifischen T-Zellen, welche in der Lage sind Brustkrebszellen zu eliminieren. Allerdings zeigt sich in vielen Tumoren eine selektive Anreicherung immunsupprimierender regulatorischer T-Zellen (T_{reg}), welche eine Tumorabstoßung durch T-Effektorzellen verhindern können.

In dieser Arbeit wurde die Expression migrationsrelevanter Homing-Rezeptoren auf aktivierten Effektor- / Memory- T-Zellen (T_{eff}) und regulatorischen T-Zellen im peripheren Blut und Knochenmark von Mammakarzinompatientinnen im Vergleich mit gesunden Spendern durchflusszytometrisch untersucht. Zusätzlich wurden alle Patienten auf die Präsenz und Aktivität Tumorantigen-spezifischer T-Effektorzellen im Blut und Knochenmark mit Hilfe des Interferon- γ Elispot – Assays untersucht.

Die Ergebnisse belegen eine selektive Expression Mammakarzinom-relevanter Homing Rezeptoren (Beta_7 Integrin, CCR2 und CCR6) auf $CD4^+ T_{reg}$ im Knochenmark von Patientinnen, nicht jedoch bei gesunden Probanden, während T_{eff} sich durch die Expression einer Vielzahl von nicht Mammakarzinom-selektiven Homing-Rezeptoren auszeichneten. Im Patientenknochenmark korrelierte die Expressionsstärke Mammakarzinom-relevanter Homing-Rezeptoren auf $CD4^+ T_{reg}$ mit einer verringerten Aktivität Tumor-spezifischer T-Effektorzellen. Die verstärkte Expression von CCR2, CCR5, CCR6 und BLTR auf $CD4^+ T_{reg}$ im Knochenmark von Patientinnen im Vergleich mit gesunden Spendern spricht für eine lokale, Mammakarzinom-induzierte Aktivierung der $CD4^+ T_{reg}$, welche in deren Fähigkeit zur selektiven Infiltration von Mammakarzinomgewebe resultiert. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit aktuellen Studien, welche eine verringerte Anzahl an $CD4^+ T_{reg}$ im Knochenmark und eine Akkumulation der $CD4^+ T_{reg}$ im Mammakarzinom beobachten konnten.

Die Studie bestätigt die zentrale Stellung des Knochenmarks für die Tumormunität in Mammakarzinompatientinnen und liefert Hinweise dafür, dass CCR2, CCR4, CCR5 und CCR6 eine Rolle für die Migration von $CD4^+ T_{reg}$ in das Mammakarzinom spielen könnten. Die Identifikation der für die Akkumulation der T_{reg} im Tumor zentralen Homing-Rezeptoren eröffnet therapeutische Optionen. So könnte eine selektive Blockade dieser Rezeptoren eine Anreicherung der T_{reg} verhindern und somit eine effektive Immunantwort gegen das Mammakarzinom ermöglichen.