

Eva Carolin Margarete Wolfsteiner  
Dr. med.

## **Entzündungsvermittelte Karzinogenese bei der chronischen Entzündung im Gastrointestinaltrakt – Einflüsse des Mikromilieus.**

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Lars Fischer

In den drei Patientenkohorten, Colitis ulcerosa assoziierte Karzinome, sporadisch entstandene Karzinome und Morbus Crohn assoziierte Karzinome, ist das Risiko diese Karzinome zu entwickeln aufgrund der jeweiligen Ausgangssituationen unterschiedlich. Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die immunologische Situation im Gegensatz zu gesunder Lamina propria durch eine signifikant erhöhte T-Zell-Rezeptoraktivität ausgezeichnet. Um diesen, durch die verlorene Hyporeaktivität der Immunzellen, mit auslösenden Faktor und die daraus entstehende chronische Entzündung eindämmen zu können, wurde das Augenmerk auf die Immunzellen gelegt, da mit neuen Immuntherapeutika in einigen Studien beispielweise bei den malignen Melanomen große therapeutische Erfolge verzeichnet werden konnten. Hierzu wurden TMA-Präparate der drei Patientenkohorten mit spezifischen Antikörpern immunhistochemisch untersucht und danach anhand ihrer Patienteninformationen verglichen.

Mit Blick auf das immunologische Mikromilieu konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass CD3-, CD4- und CD8- positive Lymphozyten mit ihrem Aktivitätsmarker FoxP3 bei den Gruppenvergleichen für die Stromaregionen in den beiden Patientengruppen, Colitis ulcerosa assoziierte Karzinome und sporadische Karzinome, signifikante Ergebnisse zeigen, was neue therapeutische Strategien ermöglichen könnte. Das CD4-/ CD8-Verhältnis zeigt für die tumorinfiltrierenden Lymphozyten Werte  $< 1$ , sodass vermutet werden kann, dass die Infiltration mit CD8-positiven T-Zellen in den drei Tumorgruppen zu einem besseren Überleben beitragen kann. Die Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weisen mehr CD138- positive Plasmazellen auf, weshalb diese einen wichtigen Bestandteil der

Therapiestrategien darstellen können. Die intratumorale Infiltration mit NK-Zellen kann als Variable mit prognostischem Wert verwendet werden, was das CD56-Protein interessant werden lässt diesen weiter zu verfolgen. Eine starke Immunreaktivität gegenüber CD68 und CD11bc in den Präparaten in der Stromaregion beziehungsweise Tumorregion wurde nachgewiesen. Aus den Ergebnissen für den CD11bc Marker können für Morbus Crohn Patienten relevante auf eine Immuntherapie hinführende Ergebnisse erkannt werden Die Hemmung von iNOs2 stellte die NK-Zellfunktionen und Signaltransduktion wieder her, weshalb es so interessant ist, diesen Makrophagen Aktivitätsmarker weiter zu untersuchen, um eine körpereigene Abwehr über iNOs2 anzuregen.

Einige Tumore, eingeschlossen das kolorektale Karzinom, sprechen zwar momentan nicht auf die PD-1- und PD-L1-Blockade mit den zu Verfügung stehenden Medikament an, doch konnten in dieser Studie für beide Marker signifikante Ergebnisse in Bezug auf das T- und N-Stadium und UICC-Stadium festgestellt werden. Vielleicht ist die richtige Kombination mit einem anderem Immuncheckpunkt noch nicht gefunden, um den Checkpunkt des kolorektalen Karzinoms zu finden, welchen diese Tumore benutzen, um die T-Zell-Dysfunktion zu verursachen und die Antitumorimmunität zu inhibieren. Es konnte außerdem bestätigt werden, dass bei Colitis ulcerosa Tim3 vermehrt auftritt und bei Morbus Crohn diese Hochregulation von Tim3 fehlreguliert ist. Der Tim3-Antikörper scheint spezifisch zu sein für das T1-Stadium, sodass er bei früh diagnostizierten Karzinomen von Nutzen sein kann. Die gleichzeitige Blockade der Tim3- und PD-1-Signalwege könnte zu einer induzierten reproduzierbaren Tumorregression führen, während die Inhibierung von PD-1-Signalen allein zu inkonsistenten und / oder weniger robusten Antitumorwirkungen führt. Da Tim3 und PD-1 zu ähnlichen Ergebnissen für ihre positiven Zellen führen, können diese weiterverfolgt werden. Eine Blockade von Lag3 könnte zu einer Hochregulation der T-Zellen im Immuninfiltrat führen, was wiederum zu einer besseren Antitumorreaktion führen könnte. Die meisten Zellen sind in allen drei Patientengruppen im N0-Stadium positive für MHC2. Das heißt, dass kolorektalen Karzinome, die mit keiner Lymphknotenmetastase diagnostiziert werden, gut zugänglich sind für eine MHC2 spezifisches Therapie. CCR7- positive Zellen sind vermehrt im Tumorgewebe anzutreffen. Es kann nach den Ergebnissen dieser Studie angenommen werden, dass sporadisch entstandene Karzinome, welche im T4-Stadium diagnostiziert werden, eine bessere Prognose haben, wenn sie CCR7-Antikörper positiv sind.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass es für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Potenzial gibt in dieser Art von Immuntherapie, da sich in den verschiedenen Gewebeanteilen signifikante Unterschiede für die verschiedensten uns bekannten Antikörper zu den sporadisch entstandenen Karzinomen zeigen. Daraus kann sich eine neue Therapieform für die Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickeln und so die Präkanzerose dieser Patienten verhindert werden.