

Philipp Beckhove  
Dr. med.

## **Untersuchungen zur zellulären Tumor-Immuntherapie: Migration von transferierten Immunzellen in Milz und Lebermetastasen, Bedeutung einzelner Lymphozytenpopulationen für die Tumorabstoßung**

Geboren am 14.01.1969 in Freiburg/Breisgau  
Reifeprüfung am 16.06.1988 in Hamburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995  
Physikum am 01.10.1990 an der Universität Hamburg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 16.06. 1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum ( DKFZ )  
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. P. Altevogt

In der vorliegenden Arbeit wurde der therapeutische Effekt der adoptiven, spezifischen Immunisierung analysiert. Diese Analyse erfolgte mit Hilfe immunologischer, immunhistologischer und statistischer Methoden durch

- a) Untersuchung der Bedeutung der Einwanderung, Lokalisation und Populationsentwicklung transferierter Donorzellen in der Milz der Empfängertiere,
- b) Analyse metastaseninfiltrierender Lymphozytenpopulationen im Verlauf der Tumorabstoßung und
- c) Untersuchung der Bedeutung einzelner Lymphozytenpopulationen für den Therapieeffekt der ADI.

Es konnte gezeigt werden, daß transferierte Donorzellen im ADI Experiment innerhalb von 24 Stunden in die Milz wandern, wodurch eine ausgeprägte Umstrukturierung der Milzkompartimente ausgelöst wird. Dieser Vorgang ist bestrahlungsabhängig und geht mit einer starken Vermehrung antigenpräsentierender, sialoadhäsinsrezeptor pos. Makrophagen, sowie deren gemeinsamer, räumlicher Anordnung mit B-Lymphozyten sowie CD4 pos. T-Helferzellen einher. Im weiteren Verlauf kommt es innerhalb von einer Woche zu einem fast vollständigen Verschwinden aller nachweisbarer Lymphozyten in der Milz, während eine Infiltration der Lebermetastasen durch Donorzellen erst ab dem 6. Tag nach Donorzelltransfer nachweisbar ist.

Es konnte nachgewiesen werden, daß tumorimmunisierte Donorlymphozyten im ADI Experiment in einer 10fach höheren Konzentration in den Lebermetastasen nachweisbar sind, als Wirtslymphozyten und eine deutliche Reduktion der Metastasengröße bewirken, wobei eine deutliche Abnahme des Anteils IL-4 produzierender CD4 pos. Lymphozyten sowie eine Umkehrung des CD4:CD8 Verhältnisses mit Überwiegen der CD8 pos. Lymphozyten zu verzeichnen ist.

Es konnte weiterhin gezeigt werden daß der Therapieerfolg der ADI auf einem synergistischen Effekt transferierter CD4-, und CD8 pos. Donorzellen beruht. Dabei ist der tumorlytische Effekt von CD8 pos. Effektorzellen abhängig, deren effektive Proliferation von CD4 pos. T-Helferzellen gewährleistet wird. Für die Antigenpräsentation werden dabei keine Antigenpräsentierenden Zellen des Donors benötigt, diese scheint durch Gewebsmakrophagen der Wirtstiere in ausreichender Weise gewährleistet zu sein.