

Philipp Georg Wagner
Dr. med.

Charakterisierung und funktionelle Analyse von Gewebe-infiltrierenden Lymphozyten aus Tumor- und Normalgewebe bei Patienten mit kolorektalem Karzinom

Geboren am 05.06.1980 in Bietigheim-Bissingen
(Staats-) Examen am 28.11.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Weitz

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Charakterisierung und funktionellen Analyse von infiltrierenden Lymphozyten (ILs) aus Tumor- und korrespondierendem Normalgewebe bei kolorektalen Karzinomen (K RK). Zeitgleich wurden zudem Lebermetastasen und zugehöriges Normalgewebe von Patienten mit K RK untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden Gewebeproben von insgesamt 52 Patienten durchflußzytometrisch und funktionell mittels ELISpot-Assay untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß T-Zellen selektiv Tumorgewebe infiltrieren. Sowohl in Kolontumoren als auch in Lebermetastasen fiel eine Erhöhung des Anteils an T-Helferzellen und T-Regulatorischen Zellen (T-Regs) im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgeweben auf. In Tumorgeweben konnte gegenüber korrespondierenden Kontrollgeweben ein signifikant erhöhter Aktivierungsgrad und zytotoxische Aktivität in situ nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sprechen für eine simultane Induktion tumorlytischer und immunsupprimierter T-Zellen in Tumor- und Metastasengeweben. Diese These konnte durch die Ergebnisse der funktionellen Analysen weiter untermauert werden. Es konnten zwar mit Ausnahme der Primärtumoren in allen Gewebearten funktionell aktive tumorspezifische Memory-T-Zellen nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich eine deutlich schwächere oder zum Teil sogar supprimierte Immunantwort auf Tumorantigene in Malignomgeweben.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für eine tumorselektive zytotoxische T-Zellaktivität in situ beim kolorektalen Karzinom, die durch eine selektive Anreicherung immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen eingeschränkt wird.