

Aus dem
Charité Centrum 14 für Tumormedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
Campus Benjamin Franklin
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. E. Thiel

HABILITATIONSSCHRIFT

Antigen-spezifische T-Zell-Immunität und Antigen-präsentierende Zellen bei
malignen Erkrankungen

zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Experimentelle Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dirk Nagorsen

geboren am 21.03.1974 in Berlin

eingereicht im Dezember 2006

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 26.06.2007

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

2. Prof. Dr. Dolores J. Schendel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. EINLEITUNG.....	5
2. EIGENE ARBEITEN.....	13
2.1 Spontane, TAA-spezifische T-Zellen beim Kolorektalkarzinom	13
2.2 Vergleich der spontanen, TAA-spezifischen T-Zell-Antwort beim Mammakarzinom und beim Kolorektalkarzinom.....	15
2.3 Einfluss der spontanen, TAA-spezifischen T-Zell-Antwort auf das Überleben beim Kolorektalkarzinom.....	17
2.4 Einfluss der Tumor-infiltrierenden, regulatorischen T-Zellen auf spontane, TAA-spezifische T-Zellen und das Überleben beim Kolorektalkarzinom.....	19
2.5 Charakterisierung CD8 negativer, Tetramer-bindender Zellen in der Analyse TAA-spezifischer T-Zell-Antworten	21
2.6 Zytokin- und Chemokinexpressionsprofile reifender dendritischer Zellen.....	23
2.7 Einfluss von Chemokinen und Zytokinen auf Transkriptionsmuster aktivierter Monozyten	25
2.8 Epitopauswahl durch rekombinante Vacciniavirus-infizierte reife und unreife dendritische Zellen.....	27
2.9 Immunogenität und proteasomale Spaltung der TAA-gp100-Peptide g209 und g209-2M	29
2.10 Übersicht zum Stand der aktiven spezifischen Immunisierung beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom.....	31
3. DISKUSSION.....	33
4. ZUSAMMENFASSUNG.....	45
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	48
6. DANKSAGUNG	58

Abkürzungsverzeichnis

Ag – Antigen(e)

APC – Antigen-präsentierende Zelle(n)

CD - cluster of differentiation

CBR – klinische Benefitrate

CCR7 – chemokine -c- receptor 7

CDR3 - complementarity-determining region 3

CEA – carcino-embryonales Antigen

CMV - Cytomegalievirus

CRC - Kolorektalkarzinom

DC – dendritische Zellen

EpCAM - epithelial cell adhesion molecule

GM-CSF – Granulozyten-Makrophagen – Kolonie stimulierender Faktor

HIV – human immunodeficiency virus

HLA - human leucocyte antigen

iDC – unreife dendritische Zellen

IL – Interleukin

IFN γ – Interferon γ

LPS - Lipopolysaccharid

MCA - Methylcholanthren

mDC – reife dendritische Zellen

MIP-1 α - macrophage inflammatory protein-1 α

MP – mononukleäre Phagozyten

NF κ B – Transkriptionsfaktor nuklearer Faktor κ B

NK-Zellen – natürliche Killerzellen

PBMC – periphere mononukleäre Zellen

qRT-PCR – quantitative reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion

rVV – rekombinantes Vacciniavirus

TAA – Tumor-assoziiertes Antigen

TAMs - Tumor assoziierte Makrophagen

TCR – T-Zell-Rezeptor

TGF- β - transforming growth factor β

TLR – Toll-like Rezeptor

TNF α – Tumornekrosefaktor α

Tregs – regulatorische T-Zellen

UICC - Union International Contre Cancer

VEGF - vascular endothelial growth factor

6. DANKSAGUNG

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Eckhard Thiel bedanken, der mich stets sehr unterstützt und in einmaliger Form gefördert hat. Erst seine nachhaltige Unterstützung ermöglichte meine wissenschaftliche und klinische Entwicklung.

Frau Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen und Herr Prof. Dr. Ulrich Keilholz weckten und förderten mein Interesse an der Tumorimmunologie in ganz besonderem Maße. Ganz wesentliche Teile dieser Habilitationsschrift wären ohne ihre Hilfe und Unterstützung nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. Francesco M. Marincola verdanke ich vertiefte Einblicke in die Welt der Interaktion zwischen Tumoren und Immunsystem. Sein Enthusiasmus für dieses Forschungsfeld hat auch mich begeistert und angesteckt. Ich danke ihm für zwei erfolgreiche und wunderbare Jahre in den USA.

Herrn Prof. Dr. Abdulgabar Salama, meinem Doktorvater, verdanke ich den wissenschaftlichen Einstieg in das Gebiet der Immunologie. Er hat meine weitere wissenschaftliche Entwicklung stets wohlwollend begleitet und unterstützt.

Die vorliegenden Arbeiten wären nicht möglich geworden ohne exzellente Kollegen und Kooperationspartner. Um nur einige wenige – in alphabetischer Reihenfolge - zu nennen: Dr. Anne Marie Asemissen, Prof. Dr. Nikolaos Bechrakis, Prof. Dr. Heinz-Johannes Buhr, Dr. Marc Dudley, Dr. Philipp Kiewe, Dr. Frederic Levy, Dr. Anne Letsch, Dr. Christoph Loddenkemper, Dr. Oliver Meyer, Dr. Vladia Monsurro, Dr. Monica Panelli, Dr. Maurizio Provenzano, Dr. Licia Rivoltini, Dr. Alexander Schmittl, Prof. Dr. Harald Stein, Dr. Ena Wang. Herzlichen Dank!

Für die finanzielle Unterstützung meiner Forschungsarbeit danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Dr. Mildred-Scheel-Stiftung (Deutsche Krebshilfe).

Sehr viel zu verdanken habe ich meiner Familie, insbesondere meiner Frau, Dr. Ulrike Nagorsen, die über viele Jahre durch verständnisvolle Unterstützung meinen wissenschaftlichen Weg ermöglichte.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, Dezember 2006

Dr. Dirk Nagorsen