

1. EINLEITUNG

Die Immunogenität von Tumoren und der Einfluss des Immunsystems auf das Tumorwachstum sind seit vielen Jahren Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Debatten (1, 2). Seit Jahrzehnten existieren – neben der Annahme, dass das Immunsystem keinen Einfluss auf autologe, spontane Tumoren hat - hauptsächlich zwei Theorien, die versuchen, die Interaktion von Tumor und Immunsystem zu erklären (3). Die Theorie der Immunüberwachung (Immunosurveillance) besagt, dass das Immunsystems unter anderem das Auftreten von Tumorzellen im Organismus mittels Effektor-Immunezellen kontrollieren und bekämpfen kann. Die Theorie der Immunstimulation hingegen besagt, dass das Immunsystem bei spontanen Tumoren das Tumorwachstum eher fördert (Tumorpromotion), und dass eine lokale Entzündung im Tumor zur neoplastischen Initiation, zum Tumorüberleben und zur Metastasierung beitragen kann (4). Es liegen experimentelle Daten vor, die beide Ansichten jeweils stützen. Das Konzept der Immunstimulation wurde 1972 umfassend von Prehn formuliert (5). Er postulierte, dass eine verhältnismäßig milde Immunantwort, so wie sie vermutlich durch einen autologen Tumor in vivo ausgelöst werden kann, zu einer Wachstumsstimulation führen würde. Die Beigabe von Lymphozyten zur Injektion von MCA-(Methylcholanthren)-induzierten Sarkom-Tumorzellen (von Mäusen mit seit 10–20 Tagen wachsenden Tumoren) beschleunigte das Tumorwachstum in thymektomierten, bestrahlten, syngenen Mäusen, wenn die Zahl der Lymphozyten im Verhältnis zu den Tumorzellen niedrig war (5). Wenn in Relation mehr Lymphozyten gegeben wurden, inhibierten Lymphozyten von spezifisch immunisierten Mäusen das Tumorwachstum, während naive Lymphozyten das Tumorwachstum weiterhin unterstützten. In einer Folgestudie traten Tumoren nach MCA-Induktion schneller bei bestrahlten, thymektomierten Mäusen auf, die Lymphozytenmengen erhalten hatten, die das Immunsystem teilweise wiederherstellten, als bei Mäusen, die entweder ein völlig wiederhergestelltes oder ein weiterhin depletiertes Immunsystem hatten (6). Vergleichbare Ergebnisse sind bei Mäusen beobachtet worden, deren Immunsystem durch unterschiedlich intensive Bestrahlung supprimiert worden war und bei T-Zell-defizienten Nacktmäusen, deren Immunsystem durch Injektion verschiedener Mengen von Lymphozyten teilweise wiederhergestellt wurde (7). Diese Daten unterstützen die Vermutung, dass eine schwache Immunantwort gegen den Tumor das Tumorwachstum fördern kann, dabei ist allerdings – über die bloße Quantität der Lymphozyten hinaus - nicht klar, inwiefern sich der Begriff „schwache Immunantwort“ mit den Kenntnissen heutiger Immunologie genau fassen lässt.

Manche Wissenschaftler sehen den Tumor als nicht heilende Wunde, da er sich in einem permanenten Zustand der Entzündung befindet (8). Darüber kann man gewiss diskutieren, aber es ist klar und richtig, dass verschiedene Tumorentitäten Zytokine und Chemokine produzieren, die eine Migration von Leukozyten in den Tumor verursachen können. Diese Tumor-infiltrierenden Immunzellen können sehr verschiedene Folgen haben. So können sie unter anderem einen Tumorprogress unterstützen, indem sie Wachstumsfaktoren, Sauerstoffradikale, Proteasen und weitere Substanzen sezernieren. Insgesamt können sie das so genannte Zytokinmilieu im Tumor in einer Richtung beeinflussen, die sekundär eher proliferogene als protektive Immunantworten auslöst.

Das Konzept einer Immunosurveillance von malignen Erkrankungen – im Prinzip fast 100 Jahre alt (9) und in vivo immer wieder wegen einzelner Spontanremissionen vermutet - wurde in wesentlichen Zügen als Theorie in den 1950er Jahren erarbeitet (10, 11). Diese Theorie basiert auf der Annahme, dass das Immunsystem Tumorzellen mittels Effektor-Immunzellen detektieren und abtöten kann. In den 1970er Jahren wurden dann allerdings experimentelle Daten in Mausmodellen erarbeitet, die die Immunosurveillance-Theorie eher ablehnen ließen. Athymische Nacktmäuse und normale Mäuse zeigten keinen Unterschied bei der Entwicklung lokaler Sarkome oder Lungenadenome nach MCA-Administration. Diese Ergebnisse und die oben genannten Daten von Prehn (5, 6) sprachen gegen eine aktive Rolle der Thymus-abhängigen Immunität als Immunosurveillance-Mechanismus, der das Tumorstadium verhindern kann (12, 13). Allerdings gab und gibt es auch klinische Daten vom Menschen und experimentelle Daten aus Mausmodellen, die für eine protektive Rolle des Immunsystems beim Tumorstadium sprechen. So weiß man zum Beispiel seit vielen Jahren, dass das Risiko organtransplantierte, immunsupprimierte Patienten, eine maligne Erkrankung zu entwickeln, etwa auf das fünffache im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist (14, 15). Vor allem ein Anstieg von nicht-melanotischen Hauttumoren und malignen Lymphomen, aber auch von epithelialen Tumoren wurde beobachtet. Dies wurde und wird von vielen Wissenschaftlern als Hinweis auf eine Rolle des Immunsystems bei der Tumorstadium gewertet. Nach einigen Jahren des Schattendaseins wurde die Theorie einer T-Zell-vermittelten Immunosurveillance auch durch neue experimentelle Entwicklungen wiederbelebt. Zunächst zeigte sich, dass athymische Nacktmäuse, wie sie von Stutmen in den 1970er Jahren verwendet worden waren (12, 13), immer noch funktionell aktive T-Zellen aufwiesen (16, 17). Des Weiteren wurden mit Perforin (18, 19, 20) und IFN γ (21, 22) zwei wesentlich Komponenten des Immunsystems identifiziert, die eine Tumorstadium verhindern

können. Eine weitere Arbeit zeigte, dass Lymphozyten und IFN γ gemeinsam die Entwicklung Karzinogen-induzierter Sarkome und spontaner epithelialer Karzinome im Mausmodell zunächst verhindern und Tumorzellen mit geringerer Immunogenität selektionieren können (23). Die Erklärung, dass durch T-Zell-Vermittlung das geringere Auftreten von Tumoren erklärt werden kann, wird allerdings auch abgelehnt. Qin & Blankenstein (2) wiesen auf Unklarheiten bei der Ableitung dieser Hypothese hin und empfehlen, dass die Entwicklung spontaner Tumoren bei immunsupprimierten RAG-2- (recombination-activating gene-2) und IFN γ -defizienten Mäusen (23, 24) als Beweis für die Immunosurveillance-Theorie sehr zurückhaltend interpretiert werden sollte, da z.B. Infektionen und chronische Entzündungen, wie sie bei derart defizienten Mäusen auftreten, auch mit einem Tumorwachstum assoziiert sein können (25). Interessant ist gerade für die klinische Medizin in diesem Zusammenhang ein Blick auf immuntherapeutische Strategien, die das eigene Immunsystem des Patienten nutzen. Anfang der 1990er Jahre war die Beschreibung Tumor-assoziiertes Antigene (TAA) ein entscheidender Schritt voran in der Tumorummunologie (26, 27).

Diese TAA sind viel versprechende Ziele für immuntherapeutische Strategien. Mehrere Dutzend TAA mit jeweils mindestens einem HLA-bindendem Epitop sind inzwischen beschrieben worden (28). Es ist mittlerweile ebenfalls bekannt, dass Tumorpatienten grundsätzlich auch ohne vorherige Immuntherapie in der Lage sind, eine spontane, periphere T-Zell-Antwort gegen TAA zu generieren (29). Die ersten ex vivo Analysen Antigen (Ag)-spezifischer T-Zellen wurden vor allem bei viralen Erkrankungen und beim Melanom durchgeführt. So wurden zunächst wichtige Assays bei HIV-, Influenza-, CMV- und Melanom-assoziierten-Peptiden etabliert (30-33) und dann sukzessive auf andere Erkrankungen übertragen. Es war auch das Melanom, für das erstmals direkt ex vivo aus dem Blut Tumor-spezifische T-Zellen nachgewiesen wurden (34). Für das Kolorektalkarzinom (CRC), das in der vorliegenden Arbeit eine besondere Rolle spielt, zeigten sich bereits in den 1990er Jahren zunehmend Hinweise, dass eine Tumor-gerichtete T-Zell-Antwort existiert. So waren insbesondere Tumor-reaktive T-Zellen aus Tumor-infiltrierenden Lymphozyten und aus peripherem Blut durch wiederholte Ag-Exposition und IL-2 Stimulation generiert worden (35, 36, 37). Eine solche in vitro Stimulation führt allerdings, wie man heute weiß, zu einer erheblichen, funktionellen Alteration der T-Zellen (38). So war bis vor einiger Zeit tatsächlich unklar, ob es eine spontane, ex vivo nachweisbare T-Zell-Antwort im peripheren Blut von Tumorpatienten, speziell CRC-Patienten, gibt. Genauere Daten hierzu werden im Abschnitt „Eigene Arbeiten“ dargestellt.

Die Analyse TAA-spezifischer T-Zellen ist weder Selbstzweck noch ein rein akademisches Anliegen, sondern soll einerseits helfen, geeignete Kandidatenepitope für die Vakzine zu finden und andererseits ermöglichen, die Immunogenität der Vakzinierungspräparationen mittels Immunmonitoring während der Vakzinierung zu optimieren. Während im Zusammenhang mit der Immunosurveillance-Hypothese viele Fragen bislang unbeantwortet bleiben müssen, hat es Fortschritte bei der Entwicklung neuer Methoden zur direkten und präzisen Untersuchung der Interaktion zwischen dem Tumor und dem Immunsystem, insbesondere der T-Zellen, gegeben (Übersicht in 39, 40). Moderne Methoden zur direkten ex vivo Analyse von TAA-spezifischen T-Zellen können in drei Gruppen unterteilt werden: 1.) ELISPOT-Assays und durchflusszytometrische Methoden, die auf der Detektion von T-Zell-Zytokinen basieren, 2.) tetramerisierte HLA/Epitop-Komplexe (kurz: Tetramere), die direkt an komplementäre T-Zell-Rezeptoren (TCR) binden (MHC Klasse I (30) und MHC Klasse II (41)) und 3.) PCR-basierte Methoden (qRT-PCR, immunoscope), die Veränderungen in der Transkription von Zytokinen bzw. die Spektren der CDR3-Längen der TCR-Ketten untersuchen. Aufgrund der immensen Bedeutung der Methoden seien die für die vorliegende Arbeit wichtigsten Techniken kurz umrissen. Der ELISPOT-Assay ist ein ELISA, der die T-Zellen aufgrund Ag-induzierter Sekretion von Zytokinen detektiert (Übersicht in 42). Dieser Assay wurde bereits vor 10 Jahren in die Tumorummunologie eingeführt (31, 32). Dazu werden 96-Loch-Nitrozellulose-Platten mit einem Anti-Zytokin-Antikörper beladen; die zu untersuchenden Zellen werden hinzugegeben und mit dem gewünschten Peptid stimuliert. Das sezernierte Zytokin (meist $\text{IFN}\gamma$ oder $\text{TNF}\alpha$) wird von den umgebenden Antikörpern gebunden. Mit einem zweiten, biotinylierten Anti-Zytokin-Antikörper wird das Zytokin markiert. Streptavidin-Alkalin-Phosphatase wird dazugegeben, die Farben werden entwickelt und die so entstandenen Punkte („Spots“) – entsprechend den Epitop-spezifischen T-Zellen - auf der Platte mikroskopisch ausgewertet. Auch für die intrazelluläre Zytokindetektion (33) werden die Zellen mit dem entsprechenden, immunogenen Peptid stimuliert. Hier wird allerdings nach einer Stunde Stimulation Brefeldin A hinzugegeben, um die Sekretion der Zytokine zu blockieren. Nach einigen Stunden akkumulieren die Zytokine in den Zellen. Nach der Permeabilisierung werden die Zellen mit Fluoreszenz-markierten Anti-Zytokin-Antikörpern gefärbt und im Durchflusszytometer analysiert. Bei dem so genannten Zytokin-Sekretions-Assay (43) wird alternativ die Sekretion nicht blockiert. Stattdessen wird sezerniertes Zytokin durch ein bispezifisches Antikörper-Konstrukt (Anti-CD45, Anti-Zytokin) an der Zelloberfläche der sezernierenden Zelle gebunden. Mit einem zweiten, Fluoreszenz-markierten Anti-Zytokin-Antikörper werden die spezifischen Zellen in der

Durchflusszytometrie sichtbar gemacht. Zur Herstellung von Tetrameren werden rekombinant lösliche schwere HLA-Ketten und β 2-Mikroglobulin synthetisiert (30). Nach Hinzugabe des entsprechenden Peptidepitops werden die Monomere isoliert und biotinyliert. Fluoreszierendes Streptavidin wird hinzugegeben, um die Tetramerisierung zu induzieren. Tetramere werden dann zu den zu untersuchenden Zellen gegeben und binden an die komplementären, spezifischen TCR. Damit lassen sich die für das entsprechende Epitop spezifischen T-Zellen in der Durchflusszytometrie identifizieren. In letzter Zeit spielen auch molekularbiologische Methoden eine Rolle in der T-Zell-Analyse (44). Neben der Analyse des TCR-Repertoires und der Messung des IFN γ -Transkripts in Peptid-stimulierten Zellen (45), ist auch die globale Transkriptionsanalyse mittels Mikroarrays verwendet worden (46). Hierzu wurden Ag-spezifische T-Zellen mit Tetrameren und magnetischen Beads isoliert, und dann – nach RNA-Gewinnung und Amplifikation - auf die Expression mehrerer tausend Gene hin untersucht. Die Weiter- und Neuentwicklung von Assays zur T-Zell-Analyse erlaubt mittlerweile eine sensitive und spezifische Untersuchung Tumor- und TAA-spezifischer T-Zell-Antworten. Detaillierte Untersuchungen haben es auch ermöglicht, Untergruppen von spezifischen T-Zellen aufzuspüren, zu definieren und auf ihre Funktionen hin zu untersuchen. Die gängigste Methode zur Einteilung spezifischer T-Zellen besteht in der Verwendung der Oberflächenmarker CD45RA und CCR7, deren Fehlen bzw. Präsenz eine Zuordnung der T-Zellen zu einer naiven, einer „memory effector“, einer „cytotoxic effector“ oder einer „memory“ T-Zell-Subpopulation ermöglicht (47). So konnte zum Beispiel bei einem Melanom-Patienten gezeigt werden, dass CD45RA+CCR7- Tyrosinase-spezifische T-Zellen direkt ex vivo aus dem peripheren Blut zytolytisch waren und spezifisch Tyrosinase-exprimierende Tumoren erkennen konnten (48).

Eine primäre Rolle für die Induktion spezifischer TAA-gerichteter Immunantworten spielen mononukleäre Phagozyten (MP), ein Sammelbegriff, der unter anderem Monozyten, Makrophagen, reife und unreife dendritische Zellen (DC) umfasst. Die Infiltration des Tumorgewebes mit MP ist bei vielen malignen Tumoren beschrieben. Die Produktion von Faktoren, die Monozyten anlocken, durch den Tumor, wie MCP-1, M-CSF oder VEGF korreliert gut mit der Makrophageninfiltration (49, 50). Die Rolle der MP im Tumor scheint von der jeweiligen Tumorart abzuhängen. Für einige maligne Erkrankungen gilt eine Makrophageninfiltration als ungünstiger prognostischer Faktor [Mammkarzinom (51), Endometriumkarzinom (52), Blasenkarzinom (53)]. Für andere Entitäten, wie Prostatakarzinom (54, 55) und Bronchialkarzinom (56, 57) gibt es uneinheitliche Ergebnisse. Interessanterweise ist allerdings die Infiltration mit DC, teilweise auch mit Makrophagen, bei

mehreren malignen Erkrankungen, insbesondere auch beim CRC, mit einem besseren Überleben assoziiert (58-64). Damit deutet sich bereits die Plastizität der Makrophagen in der Ausprägung immunologischer Eigenschaften an. Die Heterogenität der Makrophagen spiegelt sich im Wesentlichen in zwei Polen, wie sie von Mantovani et al. (65) beschrieben wurden, wider. Die so genannten Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) können in ihrer Funktion entweder "zytotoxisch" (M1, Tumor-zerstörend und Ag-präsentierend) oder "symbiotisch" (M2, zu Tumormetastasierung und -proliferation beitragend) sein - abhängig vom Einfluss des Tumormikroenvironments auf die Makrophagenreifung (66). Pathogenstimulation, z.B. mit Lipopolysacchariden (LPS), in Anwesenheit von IFN γ induziert M1 Makrophagen durch Aktivierung von Toll-like Rezeptoren (TLR). Derart aktivierte M1 Makrophagen sind die eigentlichen Ag-präsentierenden Zellen (APC), die nicht nur eindringende Organismen abtöten, sondern gleichzeitig auch Effektor-Zellen anlocken und aktivieren können (67, 68). Zytotoxische Makrophagen sezernieren Mediatoren wie Proteinasen, Interleukin (IL)-12 und TNF α . So begünstigt IL-12, zum Beispiel, die Differenzierung naiver T-Helfer Zellen zu Th1-Zellen, die wiederum IFN γ and TNF β sezernieren. Die Behandlung der Makrophagen mit so genannten Typ II Zytokinen, wie IL-4, IL-13 und, teilweise, IL-10 (69), polarisiert die Zellfunktion in Richtung Gewebereparatur, Angiogenese und Begrenzung des Gewebeschadens durch Reduktion der Entzündungsreaktion (M2-Makrophagenphänotyp). Tumoren selbst sezernieren eine Vielzahl von Zytokinen, wie IL-4, IL-10, TGF- β und VEGF. Diese Faktoren modulieren den Makrophagenphänotyp eher in Richtung symbiotischer/suppressiver Makrophagen M2 (70-72), die dementsprechend also keine zytotoxische Aktivität haben, Th1-immunosuppressiv sind und Tumorwachstum, Vaskularisierung und Metastasierung fördern können. Tumor-infiltrierende Makrophagen können auch selbst große Mengen an IL-10 produzieren (73). IL-10 verhindert eine T-Zell-Aktivierung indem es eine Art anergischen Zustand bei den T-Zellen auslösen kann. Dies ist ein Zustand der T-Zell-Areaktivität der mit einer Toleranzinduktion assoziiert ist. Das heißt, dass TAMs auch durch Toleranzinduktion zu einem besseren Tumorwachstum beitragen können.

Endgültiges Ziel vieler Untersuchungen zur Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem ist es, eine klinisch effektive Immuntherapie gegen maligne Erkrankungen zu entwickeln. Klinische Immunisierungen mit TAA-Peptiden haben gezeigt, dass relativ hohe Zahlen von Tumor-gerichteten CD8(+) T-Zellen bei Tumorpatienten (in erster Linie Melanompatienten) induziert werden können (Übersicht in 74). Diese Induktion von TAA-spezifischen T-Zell-Antworten scheint auch – ebenfalls vor allem beim malignen Melanom - mit einem

Ansprechen der Tumoren assoziiert zu sein (75). Viele verschiedene Vakzinierungspräparationen und Adjuvantien wurden getestet (76). Insbesondere DC wurden und werden von vielen Tumorimmunologen als wichtige Komponente der aktiven spezifischen Immuntherapie propagiert (77). Nach sehr euphorischen ersten Jahren der Vakzinierung beim malignen Melanom (78), ist mittlerweile Ernüchterung eingetreten. Die klinischen Ansprechraten sind im Bereich von etwa 3% anzusiedeln (79). Allerdings - insbesondere aufgrund immunologischer Erfolge - weisen andere Autoren darauf hin, dass dies kein Anlass ist, die Bemühungen im Rahmen von Melanom- bzw. Tumor-Vakzinen einzustellen, sondern sie im Gegenteil noch zu intensivieren (80, 81). Es ist seit mehreren Jahren bekannt, dass autologe, zytotoxische T-Zellen bei einzelnen Patienten, selbst mit metastasierter Erkrankung, in der Lage zu sein scheinen, klinische Remissionen zu induzieren (82). Eine neue Strategie zur immunologischen Behandlung besteht in dem Transfer autologer, in vitro expandierter TAA-spezifischer T-Zellen nach Lymphozyten-depletierender Chemotherapie. Diese Therapie konnte in ersten klinischen Untersuchungen bei etwa 50% der multipel vortherapierten Melanompatienten eine zumindest partielle Remission erzielen (83, 84). Der Erfolg dieser Therapie wurde vor allem im Zusammenhang mit der großen Zahl infundierter, aktivierter TAA-reaktiver Lymphozyten und dem durch Chemotherapie von regulatorischen T-Zellen befreiten Umfeld im Tumor gesehen (84).

Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind von entscheidender Bedeutung für die Regulation der Balance zwischen aggressivem Vorgehen gegen und Toleranz gegenüber Selbstantigenen bzw. TAA. Regulatorische CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T-Zellen sind eine Untergruppe von T-Zellen, die immunologische Toleranz durch die Suppression autoreaktiver T-Zellen vermitteln. Es wird angenommen, dass Tregs die Immunosurveillance gegen autologe Tumorzellen schwächen (85). Ein Anstieg der Tregs im peripheren Blut und im Tumorgewebe ist für eine Vielzahl von Karzinomen beschrieben (86-92). Zusätzlich legen mehrere funktionelle Arbeiten im Mausmodell nahe, dass Tregs eine effektive Anti-Tumor-Immunität beeinträchtigen können (93-99). Beim Menschen wurde insbesondere die Infiltration des Ovarialkarzinoms durch Tregs untersucht. Es wurde gezeigt, dass tumorale Tregs die Tumor-spezifische T-Zell-Immunität supprimieren und zu einem reduzierten Überleben beitragen (100). Eine weitere Studie beim humanen Ovarialkarzinom zeigte, dass eine hohe CD8⁺/CD25⁺FOXP3⁺ Ratio mit einer besseren Prognose assoziiert ist (101). Damit in Übereinstimmung berichten Wolf et al. (102), dass ein hohes FOXP3 Expressionsniveau beim Ovarialkarzinom mit einer schlechteren Prognose korreliert.

Letztlich zeigen all diese Studien, dass eine hohe Treg Infiltration beim Ovarialkarzinom mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Insgesamt ist der Disput zwischen den Befürwortern von Immunstimulation und Immunüberwachung noch lange nicht entschieden, wobei es am wahrscheinlichsten erscheint, dass beide Mechanismen eine Rolle spielen und letztlich die Balance zwischen beiden, Immunosurveillance und Immunstimulation, den Ausschlag für eine Förderung oder eine Hemmung des Tumorwachstums gibt. Für das komplexe System der Tumor-Immunsystem-Auseinandersetzung wurde der Begriff „Immunoediting“ vorgeschlagen (1, 103). Er beschreibt vielleicht am besten das duale Prinzip Tumor-supprimierender und Tumor-propagierender Mechanismen des Immunsystems bei malignen Erkrankungen. Nach Ansicht der Autoren besteht der Prozess des „Immunoediting“ aus drei Phasen (103): Elimination, Gleichgewicht und „Escape“. Dabei repräsentiert die Eliminationsphase das klassische Konzept der Immunosurveillance mit einer Abtötung der Tumorzellen durch Effektor-Immunzellen, die Gleichgewichtsphase ist die Phase immunvermittelter Latenz nach fast kompletter Tumorzerstörung; „Escape“ schließlich bezeichnet die Phase, in der der Tumor der immunologischen Überwachung und Begrenzung entkommt und klinisch sichtbar heranwächst. In dieser letzten Phase kann dem Immunsystem – der Theorie nach – auch eine das Tumorwachstum fördernde Rolle zukommen. Insgesamt lässt sich sagen, dass es viele Befunde aus Tierversuchen und beim Menschen gibt, die einen Einfluss des Immunsystems auf das Tumorwachstum belegen (1, 104). Dabei kommt neben APC insbesondere T-Zellen, die sich spezifisch gegen TAA richten, eine Schlüsselposition zu (105).

In der vorliegenden Arbeit werden die Präsenz TAA-spezifischer T-Zellen, deren phänotypische Eigenschaften und deren Einfluss auf das Überleben der Patienten, insbesondere am Beispiel des CRC, analysiert. Des Weiteren werden die Tumor-infiltrierenden Tregs - ebenfalls beim CRC - auf ihren Einfluss auf die Induktion spezifischer T-Zell-Antworten und auf das Überleben der Patienten hin untersucht. Eine wichtige Rolle bei der Induktion Ag-spezifischer T-Zell-Antworten spielen APC. Sie werden in der vorliegenden Arbeit aus verschiedenen Blickwinkeln untersucht, so unter anderem in Bezug auf Zytokinsekretion während der DC-Reifung, Epitopräsentation und Genexpression nach Zytokinstimulation.