

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Immunantwort gegen zwei Tumor-assoziierte Antigene bei Mammakarzinompatienten: Telomerase und Muzin (MUC1), quantifiziert. Untersucht wurde sowohl die Fähigkeit der von Patienten stammenden Lymphozyten diese TAA zu erkennen sowie gegenüber ihnen eine aktive Effektorfunktion auszuüben. Als Vergleichskollektive wurden gesunde Probanden und Patienten mit Bronchialkarzinom herangezogen. Als Methoden dienten Tetramer-Assays und Interferon-gamma-Assays. Darüber hinaus wurden die gewonnenen Daten mit dem klinischen Zustand der Patienten verglichen, um einen Zusammenhang zwischen der spezifischen Immunantwort und dem Verlauf der Erkrankung zu ermitteln.

Das Epitop STAPPVHNV des Tumorantigens Muzin (MUC1) stellte sich als ein Peptid heraus, das fähig ist, eine Immunantwort zu induzieren. Bei 9 von 19 Patienten waren CD8+ MUC1-spezifische T-Zellen nachweisbar. Ihre Frequenz lag zwischen 0,01 und 0,082%. Die T-Zellen konnten nach der Stimulation mit dem Antigen kein IFN- $\gamma$  freisetzen, was darauf hinweist, dass sie in ihrer Funktion beeinträchtigt sein können. Bei den gesunden Probanden wurden keine MUC1-spezifische T-Zellen detektiert. Bei einem von drei zusätzlich untersuchten Bronchialkarzinompatienten konnte eine niedrige Frequenz von 0,015% nachgewiesen werden.

Die katalytische Untereinheit der Telomerase (hTERT) stellte sich als schwaches Antigen heraus. Nur 3 von 19 Patienten wiesen hTERT-spezifische CD8+ T-Zellen auf, mit Frequenzen zwischen 0,01 und 0,03%. In den IFN- $\gamma$ -Assays wurde nach Stimulation mit diesem Antigen keine Sekretion des Zytokins nachgewiesen. Bei den gesunden Probanden wurden keine hTERT-spezifische CTLs gefunden. Bei einem von drei zusätzlich untersuchten Bronchialkarzinompatienten wurde eine niedrige Frequenz der spezifischen T-Zellen von 0,013% gefunden.

Zwischen dem klinischen Zustand und den evaluierten Frequenzen bestand kein signifikanter Zusammenhang. Es war jedoch erkennbar, dass bei den Patienten, die in der Zeit der Untersuchung keiner chemotherapeutischen Behandlung unterzogen worden waren, die Frequenzen höher lagen.

Diese Ergebnisse untermauern die Rolle von MUC-1<sub>950-958</sub> als einem Tumorantigen, das in der Lage ist, eine Immunantwort auszulösen und liefern damit die Grundlage für potentielle Immuntherapiestrategien.

## **Abstract**

The adaptive part of the human immune system is able to recognize antigens expressed preferentially by cancer cells. Epitopes from those tumor-associated antigens are presented to CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cells in the context of major histocompatibility complex. We quantified the antigenicity and immunogenicity of two tumor antigens: MUC1 and Telomerase, in patients with breast cancer. Additionally we compared the results with those from healthy individuals and patients with other cancers. As methods, high-sensitive tetramer assay and interferon- $\gamma$ -assay were used. To estimate the influence of the immune response on the progress of disease we compared the obtained data with the clinical course of the patients.

MUC1 was proved to be a glycoprotein able to induce T-cell response. CTLs capable of recognizing the STAPPVHNV-peptide were detected in 9 of 19 patients. The frequency of CD8<sup>+</sup> cells in their peripheral blood ranged between 0,01 and 0,082%. However, those specific cells were impaired in their function and produced no interferon- $\gamma$  in response to stimulation with the antigen.

The catalytic subunit of the telomerase is characterized by weak antigenicity. CTLs from only 3 out of 19 patients bound MHC-tetramers containing the ILAKFLHWL peptide, with the low frequencies ranging from 0,01 and 0,03%. Similar to MUC1-specific T-cells, their effector functions were compromised.

No correlation was found between the clinical course of the patients and evaluated frequencies. Patients that underwent no chemotherapy at the time of investigation had higher frequencies than those in the middle of the therapy course.

Our results support the role of MUC1 as a possible candidate for immunotherapeutic strategies on condition that the “immune escape” mechanisms, which hinder the effector functions, will be overcome. Moreover, due to the absence of any basal responses to telomerase, there is a shadow of a doubt that this tumor antigen would be feasible for vaccine-based immunotherapy.