

Herr Dr. med. Thomas Horn

Urologische Klinik, Technische Universität München

Projektvorhaben: **Charakterisierung der tumorspezifischen T-Zell-Immunität beim muskelinvasiven Urothelcarcinom**

Gastgebende Institution: **Arbeitsgruppe Translationale Immunologie, Forschungsschwerpunkt Tumorummunologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg**

Betreuer: **Prof. Dr. Philipp Beckhove**

Ein wesentlicher Teil der gegen einen Tumor gerichteten Immunantwort besteht aus dem Zusammenspiel von spezifisch gegen tumorassoziierte Antigene (TAA) gerichtete T-Effektor- und Gedächtnis-Zellen (T-eff/mem) und immunsuppressiv wirkenden regulatorischen T-Zellen (Treg). Letztere setzen die Effizienz von T-Effektorzellen herab. Eine größere Häufigkeit von Treg, welche die tumorspezifische Immunantwort supprimieren, korreliert bei verschiedenen Tumorentitäten mit einer schlechten Prognose. Desweiteren konnte eine Depletion von Treg mit einer Verstärkung der CD4+ T-Zell-Antwort gegen TAA sowie mit einer Tumorabstoßung in Verbindung gebracht werden. Das invasive Urothelcarcinom der Harnblase ist bisher weder hinsichtlich TAA-spezifischer T-eff/mem-Zellen und spezifischer regulatorischer T-Zellen charakterisiert noch sind Veränderungen dieser Zellpopulationen im Therapieverlauf untersucht worden.

Ziel ist die Etablierung des Nachweises spezifischer T-Zellen als Response- oder Prognoseprädiktor. Ferner kann die Charakterisierung der T-Zell-Antwort langfristig bei der Auswahl des besten TAA für immuntherapeutische Ansätze wie eine Vakzinierung dienen. Methodologisch sollen IFN-gamma-ELISPOT, Tetramerstaining, Treg-Spezifitäts-Assays mit (³H)-Thymidin-Proliferationstests sowie durchflusszytometrische Messungen zur Verwendung kommen.

Patienten mit invasivem Urothelcarcinom sollen auf das Vorkommen TAA-spezifischer T-eff/mem-Zellen geprüft und die Häufigkeit zirkulierender CD4+ CD25high FOXP3+ regulatorischer T-Zellen bestimmt werden. Auch letztere sollen auf ihre Spezifität gegenüber den ausgewählten TAAs Survivin, MAGE A-4, Telomerase sowie p53 getestet werden. Die Häufigkeit beider Zelltypen soll im Verlauf verschiedener therapeutischer Ansätze verfolgt und mit dem Ansprechen auf eine Chemotherapie sowie langfristig mit dem progressionsfreien Überleben korreliert werden.

Die Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Translationale Tumorummunologie“ unter Leitung von Prof. Dr. Beckhove ist für die Urologische Klinik der Technischen Universität München auch hinsichtlich der mittelfristig geplanten Gründung einer eigenen Arbeitsgruppe "Urologische Tumorummunologie" von realistischer Perspektive.