

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	Zytotoxische Lymphozyten in der anti-tumoralen Immunreaktion	2
2.1.1	CD8 ⁺ T-Zellen in der anti-tumoralen Immunantwort.....	3
2.1.2	NK-Zellen in der anti-tumoralen Immunantwort	7
2.2	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	13
2.3	Immuntherapie als neue Behandlungsoption für HCC-Patienten	14
2.3.1	CD8 ⁺ T-Zellen in HCC-Patienten.....	15
2.3.2	Tumorantigene im HCC.....	16
2.3.3	TAA-spezifische CD8 ⁺ T-Zellen in HCC-Patienten	18
2.3.4	NK-Zellen in HCC-Patienten	18
3	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	20
3.1	Charakterisierung TAA-spezifischer CD8⁺ T-Zellen in HCC-Patienten	20
3.2	Charakterisierung FcεR1γ⁻ adaptiver CD56^{dim} NK Zellen in HCC-Patienten	20
4	MATERIAL UND METHODEN	22
5	ERGEBNISSE	34
5.1	Charakterisierung TAA-spezifischer CD8⁺ T-Zellen in HCC-Patienten	34
5.1.1	Analyse TAA-spezifischer CD8 ⁺ T-Zellen durch Peptid-HLA-Klasse-I-Tetramer-basierte Anreicherung ..	34
5.1.2	Hohe interindividuelle Variabilität zirkulierender Antigen-erfahrener TAA-spezifischer CD8 ⁺ T-Zellen	37
5.1.3	TACE-Therapie induziert keine zirkulierenden TAA-spezifischen CD8 ⁺ T-Zellreaktionen.....	39
5.1.4	Zirkulierendes Antigen in Plasma von HCC-Patienten nachweisbar	40
5.1.5	TAA Nachweis im Tumorgewebe korreliert mit der zirkulierenden TAA-spezifischer CD8 ⁺ T-Zellantwort ..	41
5.1.6	Tumorgröße korreliert nicht mit zirkulierender TAA-spezifischer CD8 ⁺ T-Zellantwort in HCC-Patienten....	43
5.1.7	Zirkulierende TAA-spezifische CD8 ⁺ T-Zellen weisen keinen terminal erschöpften Phänotyp auf.....	44
5.2	Charakterisierung adaptiver NK Zellen in HCC Patienten	49
5.2.1	Frequenzen an CD56 ^{dim} und CD56 ^{bright} NK-Zellen sind in HCC-Patienten unverändert	49
5.2.2	HCMV-vermittelte NK-Zelldiversifikation bleibt in HCC-Patienten erhalten	50
5.2.3	Nachweis adaptiver NK-Zellen im peripheren Blut, tumorfreier Leber und HCC-Tumorgewebe.....	53
5.2.4	Reduzierte Funktionalität FcεR1γ ⁻ adaptiver CD56 ^{dim} NK-Zellen in HCMV ⁺ HCC-Patienten.....	55
5.2.5	Konserviertes phänotypisches Profil FcεR1γ ⁻ adaptiver CD56 ^{dim} NK-Zellen in HCMV ⁺ HCC-Patienten	59
5.2.6	Konserviertes funktionelles Profil FcεR1γ ⁻ adaptiver CD56 ^{dim} NK-Zellen in HCMV ⁺ HCC-Patienten.....	60
5.2.7	HBV-Infektion moduliert das NK-Zellrepertoire	64
6	DISKUSSION	66
6.1	Ineffiziente Induktion zirkulierender MAGE-A-spezifischer CD8⁺ T-Zellen in HCC-Patienten	66
6.2	Adaptive NK-Zellen limitieren die anti-tumorale NK-Zellaktivität	76
7	SCHLUSSFOLGERUNG	82
8	LITERATURVERZEICHNIS	83
9	ANHANG	90
9.1	Abbildungsverzeichnis	90
9.2	Tabellenverzeichnis.....	91
9.3	Abkürzungsverzeichnis	92
9.4	Detaillierte Charakteristika der Patienten der T-Zellstudie	95
9.5	Detaillierte Charakteristika der Patienten der NK-Zellstudie	102
10	PUBLIKATIONSLISTE	113
11	DANKSAGUNG	114