

Felix Sahm Dr. med.

Die biologische Relevanz des Tryptophan-Stoffwechsels in Gliomen

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

Der durch Indolamin-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) vermittelte Abbau von Tryptophan (Trp) zu Kynurenin (Kyn) und weiteren Kataboliten trägt wesentlich zu einem immunsuppressiven Milieu in Tumoren bei. Pharmakologische Inhibitoren werden bereits in klinischen Studien bei Patienten mit Krebserkrankungen eingesetzt. Die pathophysiologische Relevanz dieses zentralen Stoffwechselwegs in Hirntumoren ist jedoch noch ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit wurden die enzymatische Regulation des Tryptophanstoffwechsels in humanen Gliomen untersucht sowie molekulare und zelluläre Zielstrukturen analysiert. Mittels Immunhistochemie wurde zunächst das Vorkommen Trp-verstoffwechelnder Enzyme in Gliomen geprüft. Durch quantitative real-time Polymerase-Kettenreaktion, Immunhistochemie und photometrische Enzymassays wurde der Gehalt an weiteren Enzymen und Kataboliten des Trp-Stoffwechsels in Gliomgewebeschnitten, Gliomgewebe- und Gliomzelllysaten untersucht, um die weitere Akkumulation und Utilisierung der anfallenden Katabolite zu bestimmen. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass in Gliomen die Tryptophan 2,3—dioxygenase (TDO) statt IDO1 wesentlich zum Trp-Abbau beiträgt. TDO tritt zudem auch in Karzinomen neben IDO1 auf, verursacht aber in Gliomen die Akkumulation von Trp-Kataboliten, insbesondere Kynurenin und Quinolinsäure, unabhängig von IDO1. Der Umfang der TDO-Expression korreliert mit der Malignität von Gliomen und umgekehrt mit der Immuzellinfiltration. Weitere Untersuchungen belegen, dass der TDO-vermittelte Tryptophan-Abbau zu einer Aktivierung des kanzerogenen und immunsuppressiven, Kyn-bindenden Transkriptionsfaktor Arylhydrocarbon-Rezeptor (AHR) in Tumor- und Immunzellen führt. Daneben wurde gezeigt, dass Gliomzellen die anfallende Quinolinsäure als Substrat zur Synthese von Nicotinamid-Dinucleotid (NAD) nutzen und so besser vor oxidativem Stress geschützt sind. Diese Ergebnisse haben wichtige Implikationen für die protektive und immunsuppressive Wirkung des Trp-Stoffwechsel in Tumoren, speziell in Gliomen, und legen TDO und den AHR als neue therapeutische Zielmoleküle nahe.

