

Katharina Ochs
Dr. med.

Perivaskuläre Zellen als Vermittler der Immunevasion maligner Gliome

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

Ein wesentliches Merkmal maligner Gliome ist ihre massive lokale Immunsuppression. Während die bemerkenswerte Plastizität perivaskulärer Zellen, die Ähnlichkeiten mit mesenchymalen Stammzellen (MSC) aufweisen, und ihre Rolle für die Angiogenese maligner Gliome zunehmend Beachtung finden, ist ihre Bedeutung als Mediatoren lokaler Immunsuppression weitgehend unbekannt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass aus malignen Gliomen isolierte Perizyten (HMGP) typischerweise CD90, CD248 und *Platelet-derived growth factor receptor-β* (PDGFR-β) exprimieren. Während sich HMGP dieses Expressionsmuster von Oberflächenmarkern mit humanen fetalen zerebralen Perizyten (HBVP) und MSC teilen, unterscheiden sie sich hierdurch von humanen zerebralen Endothelzellen (HCMEC). Im Gegensatz zu CD31+ Endothelzellen akkumulieren CD90+ PDGFR-β+ perivaskuläre Zellen einerseits mit zunehmender Tumormalignität, andererseits besteht eine negative Korrelation zum Vorhandensein von Blutgefäß-assoziierten Leukozyten und CD8+ T-Zellen. In vitro besitzen CD90+ PDGFR-β+ HBVP ein ähnliches Potenzial, alloge- oder mitogen-aktivierte T-Zell-Antworten zu inhibieren wie MSC. HMGP, HBVP und MSC exprimieren Prostaglandin E-Synthase, *Inducible nitric oxide synthase*, *Human leukocyte antigen-G*, *Hepatocyte growth factor* und *Transforming growth factor-β*. Diese Faktoren tragen zur Immunsuppression von HBVP und MSC funktionell bei, während der durch die Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO1) katalysierte Abbau von Tryptophan zu Kynurenin eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass humane zerebrale CD90+ perivaskuläre Zellen ein ähnliches T-Zell-inhibitorisches Potenzial besitzen wie MSC und möglicherweise neben ihrer Bedeutung für die Tumervaskularisation die lokale Immunsuppression maligner Gliome begünstigen.