

Maximilian Johannes Heinrich Mastall

Dr. med.

Charakterisierung von Lymphozyten in primären und rezidierten Glioblastomen

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Christel Herold-Mende

Glioblastompatienten haben eine sehr ungünstige Prognose, die sich in den vergangenen Jahren trotz intensiver Forschung nur geringfügig verbessert hat. Der Grund dafür ist die Entstehung eines Rezidivtumors, der trotz intensiver Therapie nur wenige Monate nach der Erstdiagnose eines Glioblastoms (GBM) auftritt. In der Behandlung anderer Tumorentitäten zeigte sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Krebsimmuntherapien. In Bezug auf das GBM konnten derzeit noch keine Erfolge durch immuntherapeutische Behandlungen erzielt werden, was unter anderem an dem mangelnden Verständnis der Tumorummunologie im Rahmen der GBM-Tumorprogression liegt. Aus diesem Grund bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit in der Charakterisierung von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten in primären und rezidierten Glioblastomen (pGBM und rGBM). Hierfür wurde die Anzahl von Tumor-infiltrierenden T-Zellen, NK-Zellen und B-Zellen in 62 korrespondierenden pGBM- und rGBM-Geweben analysiert und hinsichtlich einer Assoziation mit klinischen Parametern der Patienten untersucht. Durch die Mehrfach-Immunfluoreszenzfärbungen mit den Markerkombinationen CD3/CD8/FoxP3 bzw. CD19/NKp46/CD16 und der darauffolgenden objektiv quantitativen StrataQuest-Analyse konnte zusätzlich zwischen regulatorischen T-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und T-Helfer-Zellen bzw. zwischen CD16⁺ und CD16⁻ NK-Zellen unterschieden werden. Um weitergehend eine Aussage über die Erschöpfung der T-Zellen treffen zu können, wurden darüber hinaus periphere und Tumor-infiltrierende T-Zellen von sechs GBM-Patienten mittels FACS-Analyse auf eine Expression von inhibierenden Rezeptoren untersucht.

Es zeigte sich eine frequente Einwanderung von T-Zellen, NK-Zellen und B-Zellen, wobei im Rahmen der Tumorprogression insbesondere eine Veränderung der Infiltration von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen sowie B-Zellen beobachtet werden konnte. Obwohl das Verhältnis von antitumoralen zytotoxischen T-Zellen zu tumorfördernden regulatorischen T-Zellen im Rezidiv zunimmt, führt die Diagnose eines GBM-Rezidivs zum baldigen Tod der Patienten. Dies deutet auf weitere inhibierende Einflüsse durch die immunsuppressive Tumorumgebung hin. So konnte auch eine verstärkte Expression von inhibierenden Rezeptoren auf Tumor-infiltrierenden T-Zellen im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesen werden. Zudem wurde erstmalig gezeigt, dass der Großteil infiltrierender NK-Zellen CD16⁻ ist und

somit vermutlich der NK-Zell-Subpopulation mit einer geringeren zytotoxischen Kapazität zugeordnet werden kann. Die unterschiedlichen Verhältnisse der Immunzellen im Tumor und im Blut sowie die Veränderung von bestimmten Immunzellen im Rahmen der Tumorprogression deuten außerdem auf eine gezielte Infiltration in das Glioblastomgewebe hin.

Diese Arbeit trägt dazu bei, die komplexen Interaktionen zwischen Glioblastomzellen und dem Immunsystem besser zu verstehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf Veränderungen des GBM-Mikromilieus im Rahmen der Tumorprogression hin, was in der Entwicklung von GBM-Immuntherapien zukünftig berücksichtigt und adressiert werden sollte.