

Jens André Blobner
Dr. med.

Comparative evaluation of T cell receptors in experimental glioma-draining lymph nodes

DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Prof. Dr. med. Michael Platten

Maligne Gliome gehören mit einer Inzidenz von 5-6 Fällen pro 100.000 Einwohner zu den selteneren Tumorerkrankungen. Innerhalb dieser Gruppe macht das Glioblastom den größten Anteil aus und stellt gleichzeitig den häufigsten primären malignen Hirntumor dar. Trotz Maximaltherapie mit Operation und konsekutiver Radiochemotherapie bleibt die Prognose mit einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von circa 14 Monaten schlecht und Rezidive sind häufig.

Die fortschreitende Entwicklung verschiedener immuntherapeutischer Ansätze wie Peptidvakzinierungen, zellbasierte Ansätze oder auch die Immuncheckpoint-Blockade bringen Hoffnung für Gliom-Patienten und werden aktuell in klinischen Studien getestet. Für die Etablierung und klinische Anwendung dieser Therapieregime werden häufig größere Mengen Gewebe zur Entschlüsselung des Neoantigen- und T-Zell-Rezeptor-Repertoires sowie sequentielle Biopsien zum Monitoring intra-tumoraler Immunreaktionen im Therapieverlauf benötigt. Die eloquente Lage maligner Gliome stellt hierbei eine entscheidende Hürde dar. Die Wahl des geeignetsten Immunkompartiments nimmt folglich eine Schlüsselrolle ein: Louveau et al. konnten zeigen, dass das ZNS über funktionelle lymphatische Gefäße verfügt, welche entlang der duralen Sinus in die zervikalen Lymphknoten drainieren und in der Lage sind Immunantworten zu generieren. Die Relevanz dieses Immunkompartiments wird durch vergrößerte Level I und Level II Lymphknoten einer Kohorte von Gliompatienten gestützt.

Mit Hilfe des murinen syngen G1261 Gliommodells wurde in dieser Dissertationsschrift die Rolle der TDLN im Monitoring immuntherapeutischer Therapieregime und der Extraktion potentiell tumor-reaktiver TCRs untersucht. Hierfür wurde *high-throughput TCR β -Next Generation Sequencing* verschiedener Immunkompartimente wie TILs, TDLN und der Milz von G1261-tumor-tragenden Mäusen durchgeführt. Hinsichtlich der Klonalität des TCR β -Repertoires sowie der TCR β V- und TCR β J-Gennutzung unterscheiden sich die TDLN nur unwesentlich von der Milz und weisen auch keine Anreicherung potentiell tumor-reaktiver

Sequenzen auf. Ein Abgleich des TCR β -Repertoires der TDLN mit einer Sequenz-Bibliothek des G1261wt-Neoepitops IMP3(D18N) bestätigte diese Beobachtung. Neben anatomischen Unterschieden von meningealen und peripheren lymphatischen Gefäßen kann dies auch durch immunsuppressive Beeinflussung der TDLN durch den Tumor oder eine subklonale Expression des Antigens erklärt sein. Mittels Verwendung von gp100-überexprimierenden G1261-Tumorzellen wurde eine anti-Tumor-Immunantwort im Kontext eines immundominanten CD8⁺ T-Zell-Epitops in den unterschiedlichen Immunkompartimenten untersucht. Im Gegensatz zu den Wildtyp-Tumoren konnte gezeigt werden, dass das TCR β -Repertoire der TDLN intra-tumorale T-Zell-Reaktion besser widerspiegelt als das TCR β -Repertoire der Milz.

Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Untersuchung der TDLN bei Patienten mit malignem Gliom aktuell keinen Vorteil gegenüber der Analyse von PBMCs bietet, insbesondere da sich diese Tumorentität durch eine ausgeprägte Heterogenität auszeichnet.