

Zusammenfassung der Dissertation

Anastasia Makarevic
Dr. med.

Charakterisierung Tumor-infiltrierender Lymphozyten in primären und sekundären niedriggradigen Gliomen

Fach: Neurochirurgie
Doktormutter: Prof. Dr. Christel Herold-Mende

Als Gliome werden primäre Tumore des zentralen Nervensystems zusammengefasst, die anhand integrativer histopathologischer und molekulargenetischer Parameter von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in vier prognostisch relevante Tumorgrade unterteilt werden. Während eine Punktmutation im Gen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH^{mut}) sowohl in Oligodendrogliomen als auch Astrozytomen auftritt, ist der gemeinsame Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q spezifisch für Oligodendrogliome. Da beide Mutationen frühe Ereignisse der Tumorgenese darstellen, weisen sie eine besonders hohe Prävalenz in niedriggradigen Gliomen (WHO-Grade II-III) auf. Aufgrund ihres infiltrativen Wachstums sind niedriggradige Gliome mit den konventionellen Therapiemethoden aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie nicht heilbar und neigen besonders häufig zu Rezidiven. Vielversprechende Ansätze, die verstreuten Tumorzellen gezielt zu eliminieren, bietet die Immuntherapie und eröffnet durch die zunehmende Aufdeckung der heterogenen Biologie der niedriggradigen Gliome eine Vielzahl neuer therapeutischer Eingriffsmöglichkeiten. Da die besonderen immunologischen Gegebenheiten des Gehirns von der Integrität der Blut-Hirn-Schranke bestimmt werden, kann vor allem der Vergleich zwischen therapienaivem Primärtumor und behandeltem Rezidiv aufschlussreich für die Einschätzung der immunologischen Situation in glialen Tumoren sein.

Diese Arbeit widmete sich deshalb mit einem Kollektiv aus 75 primären und rezidierten niedriggradigen Gliomen dem quantitativen Vergleich und der Analyse des Aktivierungsstatus von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs). Mit der Mehrfachimmunfluoreszenzfärbung wurden CD4⁺ T-Zellen, CD8⁺ T-Zellen und Treg-Zellen im gesamten Gewebeschnitt quantifiziert und anhand der Oberflächenmarker CD69, CD107a und PD-1 in Bezug auf ihre Funktionalität charakterisiert. Um die Funktionalität der TILs auch im Zusammenhang mit der Tumor-spezifischen Mikroumgebung von niedriggradigen

Gliomen beurteilen zu können, wurden Zytokinanalysen der Tumorgewebeprobe durchgeführt.

So zeigte der Vergleich zwischen primären und rezidivierten IDH^{mut} Astrozytomen einen im Rezidiv signifikanten Anstieg sowohl der CD4⁺ als auch der CD8⁺ T-Zellzahl, was auch bei der Berücksichtigung der WHO-Grade reproduziert werden konnte. In primären und rezidivierten Oligodendrogliomen konnte dieser Unterschied jedoch nicht nachgewiesen werden. Ebenso wiesen primäre IDH-Wildtyp (IDH^{wt}) Astrozytome signifikant mehr CD8⁺ T-Zellen auf als entsprechende IDH^{mut} Astrozytome. FoxP3⁺ Treg-Zellen konnten in lediglich elf Geweben des Studienkollektivs mit einer sehr geringen Infiltration detektiert werden. In Bezug auf den funktionellen Status der T-Zellen wiesen ein Drittel der CD8⁺ T-Zellen einen aktivierten CD69⁺ und zwei Drittel einen CD107a⁺ Phänotyp auf, wohingegen CD4⁺ T-Zellen in ihrer Mehrheit (85 %) nicht aktiviert, das heißt CD69⁻ und CD107a⁻ waren. Ein entscheidender Unterschied zeigte sich im Zytokinprofil der IDH^{mut} und IDH^{wt} Astrozytome. Während sich in IDH^{mut} Astrozytomen lediglich eine Korrelation zwischen der Zahl der TILs und den Zytokinen IL-12, CCL5 und VEGF-A zeigte, wiesen IDH^{wt} Astrozytome ein deutlich entzündungsförderndes Mikromilieu auf, was sich durch eine starke positive Korrelation zwischen der TIL-Zahl und den Zytokinen IL-1 β , IL-6, IL-8, CXCL10 und CCL2-5 äußerte. Demnach weisen die Ergebnisse dieser Arbeit auf deutliche immunologische Unterschiede in niedriggradigen Gliomen hin und dienen als Grundlage für weitere Untersuchungen des Gliom-spezifischen Mikromilieus und möglicherweise auch als Ansatzpunkt für die Wahl einer geeigneter immuntherapeutischen Behandlungsmethode.