

Philipp Münch,
Dr. med.

MRT-Bildgebung der Immunantworten im Gliom-Modell mittels Eisenoxidnanopartikeln

Fach/Einrichtung: Neurologie
Doktormutter: Prof. Dr. rer. nat. Sabine Heiland

Das Glioblastom ist die häufigste maligne primäre Hirntumorentität und charakterisiert sich durch ein immunsuppressives Tumormikromilieu. Das Tumormikromilieu setzt sich aus verschiedenen Stromazellen und Immunzellen zusammen. Diese interagieren innerhalb des Tumors massiv miteinander. Ein Teil dieser nicht-neoplastischen Zellen sind tumorassoziierte Makrophagen, die auch den Großteil der infiltrierenden Immunzellen darstellen. Sie fördern über verschiedene Mechanismen eine Progression des Tumors. Diese Population angeborener Immunzellen werden vom Tumor aktiv zu tumorfördernden, immunregulatorischen ‚*M2-like*‘ Makrophagen moduliert. Das Tumormikromilieu stellt deshalb eine Schlüsselrolle für die Effektivität und den Erfolg von Immuntherapien, wie zum Beispiel der Immuncheckpoint-Blockade, dar. Eine nicht-invasive Diagnostik des Tumormikromilieus ist bis dato nicht etabliert. In dieser Dissertationsschrift wurden nun mit Fluoreszenzfarbstoff konjugierte Eisenanopartikel mit der Magnetresonanztomografie als Diagnostikum kombiniert. Durch die Akkumulation der Eisenanopartikel in tumorassoziierten Makrophagen ist es möglich, diese als bimodalen Marker für Zellen des angeborenen Immunsystems im Hinblick auf die Visualisierung des Tumormikromilieus einzusetzen. Es konnte gezeigt werden, dass die Signalmuster in der Magnetresonanztomografie spezifisch für tumorassoziierte Makrophagen sind und sich die verwendeten Eisenanopartikel deutlich in diesen anreichern. Neben der Aufnahme konnte auch der Tumorrand als Region mit der höchsten Dichte an mit Eisenanopartikel beladenen Makrophagen identifiziert werden (21,7% Tumor vs. 30,2% Tumorrand vs. 16,7% Tumorzentrum).

Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit ist die Verteilung der Makrophagen Subpopulationen innerhalb des Tumors. So wurden im Tumorrandbereich vermehrt pro-inflammatorische ‚*M1-like*‘, und im Tumorzentrum verstärkt tumor-supportive ‚*M2-like*‘ Makrophagen histologisch visualisiert. Dies konkludiert aus der Annahme, dass Eisenanopartikel eine Polarisierungsänderung der Makrophagen zu einem tumoreliminierenden Mikromilieu bewirken können.

Die Hypothese der zusätzlichen therapeutischen Wirkweise von Eisenanopartikeln, unter anderem auch in Kombination mit der Immuncheckpoint-Blockade, konnten auf Basis der Untersuchungsergebnisse nicht ausreichend belegt werden. Es konnte kein synergistischer Effekt durch die Kombination der beiden Therapien gezeigt werden.

Es erschließt sich folglich, basierend auf den Erkenntnissen dieser Arbeit, dass Eisenanopartikel sich als Plattform zur Visualisierung von Tumorbegrenzung, Infiltrationsmuster und molekularer Diagnostik eignen. Außerdem konnte die Möglichkeit, Eisenanopartikel als Vehikel zur Überwindung der Bluthirnschranke zu nutzen, aufgezeigt werden.