

Kolja Pocha

Dr. med.

## **T-Zellinfiltration und Tumormikromilieu in Hirnmetastasen des bronchialen Adenokarzinoms**

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

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

Lungenkrebs ist der weltweit häufigste maligne Tumor und für die meisten krebsbedingten Todesfälle verantwortlich. Die größte histologische Subgruppe des Lungenkrebses ist das Adenokarzinom, welches zugleich unter allen Krebsarten für den größten Anteil von Hirnmetastasen verantwortlich ist. Hirnmetastasen stellen wiederum den häufigsten Tumor des zentralen Nervensystems dar, jedoch wurde ihnen in der Forschung bis vor wenigen Jahren keine vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet. Die Prognose von Hirnmetastasen ist weiterhin schlecht, konnte jedoch durch den Einsatz von *Targeted Therapies* in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Für die effektive Anwendung dieser *Targeted Therapies* ist ein fundiertes Wissen über das Zusammenspiel zwischen Tumor und Immunsystem unabdinglich. Die Erkenntnisse der Rolle des Immunsystems in der Entwicklung und Prognose von Krebs nehmen stetig zu. Zur Immuninfiltration von Hirnmetastasen existieren jedoch bisher nur wenige Studien, welche größtenteils geringe Fallzahlen und heterogene Patientenkollektive aufweisen.

Ziel dieser Arbeit war es, einen detaillierteren Einblick in die Einflüsse zu vermitteln, welche T-Lymphozyten auf Hirnmetastasen ausüben. Hierfür wurden im Sinne der Homogenität lediglich Hirnmetastasen von histologisch bestätigten, bronchialen Adenokarzinomen untersucht. Zudem sollte analysiert werden, welche Auswirkung die T-Lymphozytendichte im Tumor auf das Patientenüberleben hatte und welche genetischen und epigenetischen Veränderungen damit einhergehen.

Die vorliegende Arbeit ergab, dass Tumor-infiltrierende T-Lymphozyten innerhalb von Tumorzellverbänden einen unabhängigen prognostischen Marker für das Patientenüberleben in Hirnmetastasen des bronchialen Adenokarzinoms darstellen. Transkriptomstudien zeigten,

dass die mRNA-Expression von Genen des Surfactant-Stoffwechsellsignalwegs (*SFTPA1*, *SFTPB* und *NAPSA*) eng mit der Anzahl der Tumor-infiltrierenden T-Lymphozyten verbunden war. Auch die Expression dieser Surfactant-Gene zeigte sich als prognostisch relevant. Dieser Effekt konnte anhand eines Datensatzes des Datenprojekts *The Cancer Genome Atlas Program* im primären bronchialen Adenokarzinom bestätigt werden. Weiterhin wurde anhand eines *single cell* RNA-Seq-Datensatzes festgestellt, dass die Surfactant-exprimierenden Zellen innerhalb der untersuchten Hirnmetastasen transkriptomische Ähnlichkeit zu Pneumozyten Typ II aufwiesen. Ein Vergleich der Surfactant-Expression mit aktuell publizierten Immunnomenklaturen ergab, dass eine hohe Surfactant-Expression einem Surrogatparameter für ein inflammatorisches Mikromilieu entsprach.

Die Schlussfolgerungen der vorliegenden Arbeit sind, dass Tumor-infiltrierende T-Lymphozyten als positiver prognostischer Parameter innerhalb von Hirnmetastasen des bronchialen Adenokarzinoms bestätigt werden konnten. Zudem wurde gezeigt, dass die Surfactant-Gene *SFTPA1*, *SFTPB* und *NAPSA* einen Surrogatparameter für ein inflammatorisches Mikromilieu in Hirnmetastasen des bronchialen Adenokarzinoms darstellen. Aktuelle Studien legen nahe, dass ein gutes Ansprechen auf Immuntherapien innerhalb von Patientengruppen mit diesem Merkmal anzunehmen ist.