

Nikolaus von Knebel Doeberitz

Dr. med.

## **Über die „Charakterisierung der TDO-vermittelten Immunsuppression in experimentellen Gliomen“**

Fach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

Ziel dieser Arbeit war es, die von Opitz et al. (Opitz, Litzenburger et al. 2011) beschriebene TDO-Kyn-AHR bedingte Immunsuppression maligner Gliome weiter zu charakterisieren. Anhand eines orthotopen Gliommodells sollte der Einfluss einer übermäßigen tumorassoziierten Expression der Tryptophan-2,3-Dioxygenase in Abhängigkeit von einer autokrinen und parakrinen Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung auf das Tumorwachstum und die T-Zell-vermittelte Antitumorimmunantwort genauer untersucht werden. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Untersuchung der T-Zellinfiltrate in orthotopen Tryptophan-2,3-Dioxygenase-exprimierenden Gliomen. In Folge einer tumorassoziierten Tryptophan-2,3-Dioxygenase-Expression konnten wir anhand des gewählten Versuchsaufbaus nur eine Verstoffwechslung von Tryptophan entlang des sog. „Kynurenin-Pathways“ beobachten. Die in der Literatur beschriebene kynureninvermittelte parakrine Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung in murinen Leukozyten und die damit verbundenen Effekte auf die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen konnten nicht reproduziert werden. Auch in den durchgeführten *In-Vivo-Experimenten* konnten wir keine parakrine Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung, keine Tumorwachstumsvorteile durch eine autokrine Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung und keine Auswirkungen einer parakrinen Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung auf die T-Zell-vermittelte Antitumorimmunantwort und das Tumorwachstum beobachten. Die Verstoffwechslung von Tryptophan entlang des Kynurenin-Pathways durch die Indolamin-2,3-Dioxygenase und die Tryptophan-2,3-Dioxygenase wurde in verschiedenen Arbeiten als ein zentraler Mechanismus einer tumorassoziierten Immunsuppression beschrieben. Allerdings wird die Indolamin-2,3-Dioxygenase auch unter physiologischen Bedingungen durch verschiedene Zelltypen des Immunsystems (wie dendritische Zellen oder Makrophagen) und in verschiedenen Organsystemen des Körpers (bspw. Plazenta oder Gastrointestinaltrakt) zur Kontrolle von Immunreaktionen exprimiert. Gleichzeitig ist der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor ein evolutionär hochkonservierter Transkriptionsfaktor, der in fast allen Geweben des Körpers exprimiert wird, an vielen verschiedenen zellulären Signalkaskaden beteiligt ist und eine Vielzahl von Liganden binden kann. Dieser Transkriptionsfaktor ist an der Steuerung von unterschiedlichen physiologischen

Prozessen beteiligt, die von der Ausreifung von Geweben in der Embryonalphase, über den Abbau von Umweltgiften und Stoffwechselprodukten bis hin zur Regelung von immunologischen Prozessen reichen. Auch bei der Steuerung des Immunsystems scheinen die Aufgaben des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors weit gefächert zu sein. Bei T-Zell-vermittelten Immunreaktionen zeigen viele Beobachtungen eine zentrale Rolle des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors bei der Ausreifung von immunregulatorischen T-Zellen (sog. Tregs) und proinflammatorischen Interleukin-17-exprimierenden T-Zellen (sog. TH17-Zellen). In dendritischen Zellen und anderen antigenpräsentierenden Immunzellen ist der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor wiederum an der Kontrolle der Expression von Schlüsselenzymen von immunregulatorischen Signalkaskaden, wie beispielsweise der Cyclooxygenase-2 und der Indolamin-2,3-Dioxygenase, zentral beteiligt. Über diese Punkte hinaus wird das Gesamtbild einer tumorassoziierten Immunsuppression infolge einer Tryptophankatabolisierung entlang des Kynurenin-Pathways dadurch verkompliziert, dass neben der kynureninbedingten Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung noch weitere Signalkaskaden diskutiert werden. Dazu gehören beispielsweise eine Detektion niedriger Tryptophanspiegel in Immunzellen über die Proteinkinasen „general control nonderepressible 2“ (GCN2) und „mammalian target of rapamycin“ (mTOR). Aufgrund dieser komplexen Situation entstehen eine Vielzahl von immunologischen Regelkreisläufen, die sich gegenseitig beeinflussen. Um den Zusammenhang zwischen einer gliomassoziierten Tryptophankatabolisierung durch die Tryptophan-2,3-Dioxygenase und den Auswirkungen auf die T-Zell-vermittelte Antitumorimmunantwort durch eine kynureninbedingte Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor-Aktivierung zu verstehen, sind deshalb weitere intensive Untersuchungen anhand von *In-Vitro*- und *In-Vivo-Modellen* notwendig, welche die komplexen Interaktionen dieser Regelkreisläufe berücksichtigen.

#### Referenz:

Opitz, C. A., U. M. Litzgenburger, F. Sahm, M. Ott, I. Tritschler, S. Trump, T. Schumacher, L. Jestaedt, D. Schrenk, M. Weller, M. Jugold, G. J. Guillemin, C. L. Miller, C. Lutz, B. Radlwimmer, I. Lehmann, A. von Deimling, W. Wick and M. Platten (2011). "An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor." Nature **478**(7368): 197-203.