- Zusammenfassung -

Bhavna Issar
Dr. med.

Charakterisierung von Tumor-assoziierten Mikrogliazellen und deren Beitrag zur Immunsuppression in primären und rezidierten Glioblastomen

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

Die niedrige Überlebenserwartung von Patienten mit Glioblastomen, die auf das nahezu unvermeidbare zeitnahe Auftreten eines Rezidivs zurückzuführen ist, konnte trotz intensiver Forschung in den letzten Jahrzehnten nur geringfügig verbessert werden. Daher ist es wichtig, immunologische Grundlagen zu untersuchen und immunologische Veränderungen im Laufe der Tumorprogression zu analysieren. Vor allem Tumor-assoziierte Makrophagen und Mikroglia (TAM) stellen ein interessantes neues Therapieziel in Immuntherapien dar, da sie von Tumorzellen zu einem immunsupprimierenden und tumorfördernden Subtyp beeinflusst werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Mikrogliazellen in neu diagnostizierten und rezidierten Glioblastomen zu charakterisieren. Besonderes Augenmerk galt durch die Verwendung von spezifischen M2-Markern der Unterscheidung der Polarisierung der TAM. Hierzu wurde ein einzigartiges Kollektiv bestehend aus 50 Paaren von primären und korrespondierenden rezidierten Glioblastomgeweben genutzt. Mehrfach-Immunfluoreszenzfärbungen mit der Markerkombination CD68/CD163/CD204 ermöglichten die Untersuchung der allgemeinen TAM-Infiltration, aber ebenso eine Subklassifizierung vor allem der M2-polarisierten TAM. Die Auswertung der Mikroskopieaufnahmen erfolgte mittels der objektiv quantitativen TissueFAXS-Methode.

Der Vergleich von Tumorzentrum mit der anliegenden Infiltrationszone ergab zunächst eine signifikante Zunahme der TAM-Infiltration im Tumorzentrum in primären und rezidierten Glioblastomen. Eine deutliche Zunahme des Anteils an M2-polarisierten TAM unterstrich darüber hinaus den Einfluss der Tumorzellen auf die Umpolarisierung der TAM in Richtung des tumorimmunologisch ungünstigen Phänotyps. Die zusätzliche Quantifizierung von Immunmodulatoren zeigte im Rezidiv eine signifikante Zunahme der untersuchten Cytokine und Chemokine. Insgesamt konnte der Schluss gezogen werden, dass im Tumor ein immunsuppressives Milieu herrscht, welches die in den Tumor einwandernden Zellen zeitgleich in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Bei dem Vergleich von primären mit rezidierten Glioblastomen zeigten M2-TAM besonders in älteren Patienten eine signifikante Zunahme der Infiltration, welche sowohl im Primärtumor wie auch im Rezidiv mit einem schlechteren Überleben assoziiert war. Vor allem eine hohe Infiltration an CD163+ -M2-TAM war mit einem signifikant schlechteren progressionsfreien Intervall wie auch mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben nach Primärtumor und Rezidiv verbunden. Luminexanalysen von Immunmodulatoren in denselben Geweben zeigten insbesondere im Rezidiv eine Abnahme von Faktoren wie zum

Beispiel Transforming Growth Factor- β und Tumornekrosefaktor- α , die eine Tumorabstoßung begünstigen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde anhand von ausgewählten M2-Markern insbesondere M2-polarisierte TAM betrachtet. Zukünftig sollte besonders der Frage nach geeigneten Markern für M1-TAM nachgegangen werden, um die Aussagekraft der Ergebnisse weiter zu untermauern und um die Eigenschaften dieser TAM-Population näher beschreiben zu können. Dies würde dazu beitragen, die Wirksamkeit einer effektiven Immunantwort gegen primäre und rezidierte Glioblastome besser abschätzen zu können. Langfristig könnte damit der Erfolg von Immuntherapien maßgeblich beeinflusst werden.