

Jan Mossemann  
Dr. med.

## **Klinische und molekulare Analyse spontaner Immunantworten bei Glioblastom-Patienten**

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

Das Immunsystem spielt eine wichtige Rolle im Verlauf von Krebserkrankungen. Entscheidend hierbei ist vor allem die zelluläre Immunabwehr, die sowohl virusinfizierte als auch entartete Zellen erkennen und eliminieren kann. Tumorzellen entkommen jedoch im Verlauf der Entstehung eines Malignoms der Elimination durch T-Zellen, woraufhin sich ein klinisch apparenter Tumor bildet. Das Immunsystem kann allerdings auch bei solchen bereits fortgeschrittenen Krebserkrankungen noch einen merklichen Einfluss auf den klinischen Verlauf nehmen. Die Komplexität der Interaktion zwischen Immunzellen und dem Tumor macht es erforderlich, die zugrunde liegenden Mechanismen dieses Vorganges genau zu verstehen. Ein Hinweis, welche Voraussetzungen gegeben sein müssen, damit das Immunsystem in der Lage ist Tumorzellen abzutöten, könnte durch ein besseres Verständnis über das Auftreten vorbestehender spontaner Immunantworten erhalten werden.

In dieser Arbeit wurde das Auftreten dieser spontanen Immunantworten im peripheren Blut von Glioblastom-Patienten und deren Zusammenhang mit dem Überleben der Patienten untersucht. Des Weiteren wurde analysiert, welche molekularen Unterschiede zwischen Patienten mit einer spontanen Immunantwort und Patienten ohne eine spontane Immunantwort bestehen.

Bei der Analyse spontaner Immunantworten mithilfe des IFN- $\gamma$ -ELISPOT Assays wurde bei ca. 60 % der Patienten eine Reaktion gegenüber dem autologen Tumorslysat detektiert. Diese Patienten überlebten signifikant länger als Patienten ohne eine spontane Immunantwort. Von besonderer Wichtigkeit war hierbei das Ausmaß der Resektion des Tumors. So zeigten total resezierte Patienten mit einer spontanen Immunantwort ein signifikant längeres Überleben als subtotal resezierte Patienten oder total resezierte Patienten ohne eine spontane Immunantwort. Der Einfluss einer spontanen Immunantwort war hierbei, wie die multivariate Überlebensanalyse zeigte, neben dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung, dem Resektionsausmaß bei der Operation und der Therapie ein unabhängiger prognostischer Faktor.

Weitere Analysen konnten zeigen, dass Tumore von Patienten mit einer peripheren spontanen Immunantwort eine höhere Infiltration von T-Zellen aufweisen. Ebenso ist in diesen Tumoren eine höhere Konzentration des Chemokins CXCL10 zu finden. Darüber hinaus konnten 4 signifikant differenziell exprimierte Gene identifiziert werden. Mittels Immunfluoreszenzfärbungen konnte für zwei Genprodukte auch auf Proteinebene eine signifikant unterschiedliche Anzahl positiver Zellen detektiert werden. *LRIG1*, ein negativer Regulator des *ErbB*-Signalweges, war auf RNA- und Proteinebene signifikant stärker bei Patienten ohne eine spontane Immunantwort exprimiert. *LEPREL1*, eine Prolyl 3-Hydroxylase fibrillärer Kollagene, war hingegen bei Patienten mit einer spontanen Immunantwort signifikant stärker exprimiert. Ein Zusammenhang mit der Infiltration von T-Zellen konnte allerdings nicht gefunden werden. Der Quotient aus *LEPRL1* positiven Zellen zu *LRIG1* positiven Zellen ließ hierbei eine nahezu eindeutige Diskriminierung zwischen Patienten mit spontaner Immunantwort und Patienten ohne eine spontane Immunantwort zu.

Die vorliegende Arbeit zeigt, welchen Einfluss das Immunsystem auf das Überleben von Glioblastom-Patienten haben kann. Besonders eine totale Resektion des Tumors stellt hierbei eine Voraussetzung für den signifikant besseren klinischen Verlauf von Patienten mit einer spontanen Immunantwort dar. Außerdem wurden durch Färbungen, Expressions- und Proteinanalysen Unterschiede zwischen Tumoren von Patienten mit einer spontanen Immunantwort und von Patienten ohne eine spontane Immunantwort identifiziert. Es ist jedoch vor allem der eindeutige Einfluss einer spontanen Immunantwort zusammen mit dem Resektionsausmaß auf das Überleben der Patienten, der erstmals im Rahmen dieser Arbeit

gezeigt werden konnte. Aus diesem Grund sollte zukünftig bei Glioblastom-Patienten im Rahmen von Immuntherapiestudien sowie bei allen Überlebensanalysen im Zusammenhang mit Immunparametern das Ausmaß der Tumorsektion Berücksichtigung finden.