



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Rolle der endothelialen Indolamin-2,3-Dioxygenase in der Immunregulation von Gliomen und Multiple Sklerose

Autor: Aram Pascal Abu Hejleh
Institut / Klinik: Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie, Universitätsmedizin Mannheim und DKFZ
Doktorvater: Prof. Dr. M. Platten

Eine große Herausforderung bei der Immuntherapie von Hirntumoren besteht darin, die Ansiedlung von peripher aktivierten, adaptiven Immunzellen im Tumor zu gewährleisten und gleichzeitig ihre Effektorfunktion zu erhalten. Hier spielt die Hirntumorvaskulatur zusammen mit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) eine wichtige Rolle bei der Regulierung der T-Zell-Transmigration und -Aktivität. Die BHS, die unter anderem aus spezialisierten Endothelzellen und perivaskulären Zellen besteht, bildet eine dichte anatomische und funktionelle Barriere, die die Infiltration und Effektorfunktion von peripheren Immunzellen entscheidend kontrolliert. Die vaskuläre Nische maligner Gliome stellt somit ein Schlüsselkompartiment dar, das die immunsuppressive Mikroumgebung von malignen Hirntumoren prägt. Die Dysfunktion der BHS ist ebenfalls charakteristisch für die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) und geht mit einer vermehrten Infiltration von Leukozyten in das ZNS-Parenchym einher. Erleichtert wird die Migration der Leukozyten durch die Schädigung von Tight Junctions und der damit verbundenen, erhöhten Permeabilität. In beiden Krankheitsbildern ist der Abbau der essenziellen Aminosäure Tryptophan zu Metaboliten wie Kynurenin seit langem als entscheidender Stoffwechselweg identifiziert worden, der die Immunantwort supprimiert. Indolamin-2,3-Dioxygenase-1 (IDO1) stellt hierbei ein Schlüsselenzym dar und katalysiert den ersten und limitierenden Schritt im Tryptophankatabolismus. Frühere Studien haben gezeigt, dass IDO1 sowohl in der Tumormikroumgebung (TMU) von hochgradigen Gliomen exprimiert wird als auch einen immunmodulatorischen Effekt im klinischen Verlauf der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), dem Tiermodell der MS, hat. IDO1 trägt im Kontext von malignen Hirntumoren zur Suppression proinflammatorischer T-Zell Reaktionen bei und führt somit zur tumor-induzierten Immunevasion, wohingegen es im Rahmen der MS, einer unkontrollierten T-Zell Infiltration entgegenwirken kann. Während die meisten Studien die Rolle von IDO1 im Zusammenhang mit Gliomzellen und verschiedenen Immunzellpopulationen untersucht haben, bleibt die Funktion von IDO1 im vaskulären Kompartiment und dessen Beitrag zur immunsuppressiven TMU nach wie vor ungeklärt. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der Funktionalität von IDO1 im vaskulären Kompartiment von malignen Hirntumoren sowie der EAE leisten, mit dem Ziel neue Therapiestrategien zu entwickeln. Dabei wurden die Auswirkungen eines eIDO1-Mangels zum einen in Kombination mit einem adoptiven T-Zell Transfer und niedrig dosierten Strahlentherapie auf das lokale T-Zell-Kompartiment in einem syngenem, orthotopen Mausmodell untersucht und zum anderen auf den klinischen Verlauf sowie die Immunzellzusammensetzung im EAE-Modell analysiert. Die Analyse von scRNA-seq-Daten zeigten, dass IDO1 in humanen Gliomgewebe überwiegend von Endothelzellen exprimiert wird, die eine mit dem JAK/STAT-Signalweg verbundene CXCL11+-Genexpressionssignatur aufweisen. Zudem führte eine niedrig dosierte Tumorbestrahlung zu einer Induktion von IDO1 in humanen kortikalen Endothelzellen. Der zelltypspezifische Knockout von eIDO1 in experimentellen Gliomen führte jedoch nicht zu einer signifikanten Änderung der Immunzellzusammensetzung und hatte keinen Einfluss auf das Tumolvolumen oder den klinischen Verlauf. Auch im EAE-Modell hatte die eIDO1 Ablation weder einen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsentwicklung noch auf den klinischen Verlauf der Erkrankung. Die Vermutung liegt nahe, dass der potenzielle Einfluss von eIDO1 auf das Immunzellkompartiment durch die zugleich vorhandene Expression von IDO1 in Tumor- und Immunzellen nivelliert wird. Zusammengefasst sprechen diese Daten also gegen eine dominante Rolle von eIDO1 für die Hirntumor-Immunität und den klinischen Verlauf im EAE-Modell.