

Identifizierung immunmodulatorischer Mechanismen im Verlauf der Glioblastom-Erkrankung - als Basis zur Entwicklung neuer Therapieansätze

Glioblastome verfügen über Mechanismen mittels derer sie sich vor der Erkennung durch das Immunsystem schützen und mit denen sie außerdem das Immunsystem aktiv unterdrücken. Diese Mechanismen wirken sowohl lokal im Tumor selbst als auch systemisch. Ziel dieses Projekts war es, die immunologischen Veränderungen bei Glioblastompatienten im Tumor und im peripheren Blut im Verlauf der Erkrankung und Therapie im Sinne der Tumor-Host Interaktion zu analysieren. Hierzu haben wir sowohl die klonale Evolution des T-Zell Repertoires in primären Glioblastomen und Tumorrezidiven untersucht als auch die Mechanismen einer insuffizienten Tumor-Antigenpräsentation analysiert und die zirkulierende zellulären Immunprofile sowie die löslichen immunologischen Biomarker im Blut der Patienten bestimmt.

Wir konnten zeigen, dass eine hohe Klonalität (geringere klonale Diversität) der T-Zellen im Tumor der Patienten mit einem signifikant verlängerten Überleben assoziiert ist. Dies spricht für eine Expansion von T-Zell Klonen, die spezifisch den Tumor erkennen und angreifen. Dagegen ist die Klonalität der im Blut zirkulierenden T-Zellen prognostisch unbedeutend, wenngleich ältere Patienten generell eine verminderte klonale Diversität der T-Zellen im Blut aufweisen. Darüber hinaus konnten wir bei verschiedenen Glioblastompatienten T-Zell Klone identifizieren, die offenbar dieselben Antigene erkennen und insofern vermutlich Tumor-relevant sind. Hierunter sind neben viralen Antigenen, mit denen Tumor-relevante T-Zellen möglicherweise kreuzreagieren können, auch humane Tumor-assoziierte Antigene, deren Relevanz für Glioblastome bislang nicht bekannt war.

Die Charakterisierung der peripheren Immunzellen im Blut von Patienten mit primären Glioblastomen und Tumorrezidiven zeigte zusammenfassend, dass eine Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen im Blut der Patienten stattgefunden hat, vor allem mit erhöhter Prävalenz klonal expandierter memory T-Zellen verglichen mit gesunden Probanden, dass aber diese Aktivierung offenbar als Immunantwort nicht ausreicht zur Eliminierung des Tumors. Demgegenüber steht eine quantitative Verschiebung von immunstimulatorischen Helferzellen hin zu immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen (Tregs) im Blut der Patienten sowie eine Dysfunktionalität von sowohl zytotoxischen T-Zellen als auch von T-Helferzellen mit verminderter Produktion pro-inflammatorischer Zytokine und erhöhter Produktion immunsuppressiver Zytokine.

Die Analyse der löslichen immunologischen Biomarker im Blut der Glioblastompatienten zeigte, dass BDNF (brain-derived neurotrophic factor) im Blut der Patienten erhöht ist verglichen mit gesunden Kontrollprobanden. Dabei sind besonders hohe BDNF Konzentrationen prognostisch negativ und mit einem kürzeren Gesamtüberleben der Patienten assoziiert. Des Weiteren sind sich auch zahlreiche andere proinflammatorische Proteine, wie z.B. verschiedene Chemokine, sowie auch Proteine, die in neuronale Interaktionen involviert sind, mit erhöhten BDNF Werten assoziiert. Experimentell hemmt BDNF die T-Zell Aktivierung, sodass eine Erhöhung dieses Faktors offenbar von systemischer immunsuppressiver Relevanz ist.

Zur Untersuchung einer möglichen insuffizienten Tumor-Antigenpräsentation durch Glioblastome führten wir Mutationsanalysen von Genen der zellulären Antigen-Prozessierungs- und Präsentationsmaschinerie durch. Bei Rezidivtumoren fanden sich derartige Mutationen in ca. 5% der Fälle, bei Primärtumoren hingegen nur in ca. 1% der Fälle. Dabei waren vorhandene Mutationen mit einer verminderten T-Zell Infiltration der Tumore assoziiert. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass Mutationen, die die Antigenpräsentation betreffen, offenbar kein primärer Mechanismus des "Immun-Escape" bei Erstdiagnose sind, sondern im Laufe der Therapie (z.B. Strahlen- und Chemotherapie) entstehen und insofern relevant sind für eventuelle Immuntherapien bei Rezidivtumoren.

Zusammenfassend haben diese Arbeiten zu einem tieferen korrelativen Verständnis der komplexen lokalen und systemischen Immunmodulation bei Glioblastompatienten geführt und

Ansatzpunkte für die Entwicklung verbesserter, an die immunologischen Gegebenheiten individueller Patienten angepasster, immuntherapeutischer Strategien aufgezeigt.