

Immunologische Veränderungen und Anpassungen der Tumorumgebung im Zuge der Glioblastomprogression

Glioblastome zeichnen sich durch ein besonders aggressives Verhalten aus, unter anderem infiltrieren Tumorzellen in das umliegende Gehirngewebe. Nach einer operativen Entfernung des primären Tumors können aus diesen Tumorzellen Rezidivtumore entstehen. Zudem unterdrückt der Tumor besonders in der Rezidivsituation die körpereigene Immunantwort durch Immunzellen wie Mikrogliazellen oder einwandernde T-Zellen (Abb.1). Dennoch gelten Immuntherapien als besonders vielversprechende Behandlungsmethode, bei der beispielsweise die eigenen Immunzellen des Patienten Strukturen des Tumors erkennen und bekämpfen. Durch die systemische Wirkung der Immunzellen würden auch verstreute Tumorzellen erreicht werden. Allerdings ist sowohl im Primärtumor- als auch im Rezidivgewebe sehr wenig darüber bekannt, welche Faktoren die Einwanderung von Immunzellen und eine effektive Immunantwort im Tumormilieu beeinflussen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Zielstrukturen, gegen die Immunantworten im Rahmen einer Immuntherapie ausgelöst werden können, bislang unbekannt sind und auch keine Informationen darüber bestehen, inwiefern sich das immunogene Repertoire im Zuge der Glioblastomprogression verändert.

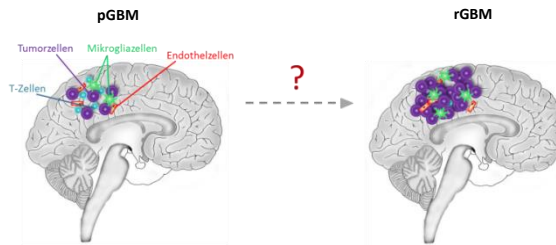


Abb.1 Im Zuge der Glioblastomprogression (pGBM: primäres Glioblastom, rGBM: Rezidiv-Glioblastom) verändern sich sowohl immunogene Strukturen als auch die molekulare und zelluläre Zusammensetzung in der Tumorumgebung, die zu einer verminderten Immunzellinfiltration und antitumoralen Immunantwort führen können.

Um sich diesen Fragen zu widmen, besteht das erste Ziel in der Charakterisierung von korrespondierenden Paaren von Primär- und Rezidivgewebe hinsichtlich der Immuninfiltration (T-Zellen, Tumorzellen, Mikrogliazellen) und ihrer Gen- und Proteinexpression (Abb.2). Zudem soll im zweiten Teilprojekt das immunsuppressive Milieu der Tumorumgebung im Zuge der Glioblastomprogression mittels Cytokin- und Chemokinanalysen analysiert werden. Um den Einfluss vielversprechender Gene und Faktoren auf die Einwanderung von T-Zellen zu untersuchen verwenden wir T-Zellsubpopulationen, Tumorendothelzellen, Mikroglia- und Tumorzellen, die aus Primärtumoren und Rezidivgeweben isoliert werden. Im dritten Teil des Projekts wird untersucht, inwiefern sich das immunogene Repertoire innerhalb der Glioblastomprogression verändert. Dafür wird eine eigens von uns hierfür entwickelte Methode eingesetzt, die die Proteomics-basierte Proteinauffretung mit einem T-Zellaktivierungsassay, dem Elispot, kombiniert.

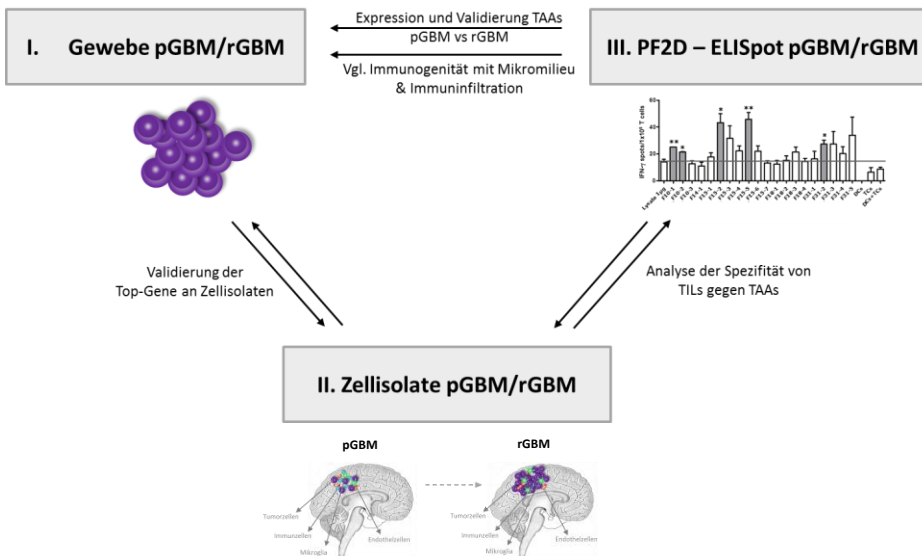


Abb.2 Studiendesign.

- Einfluss der Tumor-Stroma-Interaktion auf die Immunantwort
- immunogene Antigene in Rezidivtherapie
- welche Patienten sind geeignet für Immuntherapie
- Identifizierung von immunsuppressiven Zielmolekülen: Hemmung