

Originaltitel: *Immunophenotyping of Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma Defines Distinct Immune Exhaustion Profiles in Peripheral and Tumor-infiltrating Lymphocytes*

Deutscher Titel: *Immunphäotypisierung von neu-diagnostizierten und rezidivierten Glioblastomen zeigt ein distinktes Immun-Erschöpfungsprofil von peripheren und Tumor-infiltrierenden Lymphozyten*

Glioblastome stellen die aggressivste und therapeutisch resistanteste Gruppe von hirneigenen Tumoren dar. Ziel dieser Arbeit ist es, die Tumor-spezifische Immunantwort gegen Glioblastome besser zu charakterisieren und zu analysieren, welchen Immunphänotyp Tumor-infiltrierende T-Zellen aufweisen. Da aktuelle klinische Studien die Wirksamkeit von immunologischen Therapieansätzen im Glioblastom untersuchen, lag unser Fokus speziell auf der Analyse der Expression von sogenannten Immun-Checkpoint Molekülen und Markern der T-Zell-Erschöpfung. Hierzu haben wir frisches Tumorgewebe mittels Durchflusszytometrie, Zytokinarray und T-Zellrezeptor Sequenzierung analysiert. Während nur geringe Unterschiede zwischen den Primär- und den Rezidivtumoren aufzuweisen waren, konnten wir jedoch zeigen, dass Tumor-infiltrierende Immunzellpopulationen eine besondere Subgruppe von T-Zellen darstellen, welche durch die Expression von PD-1, Tim-3, CD39 und einen aktivierten Gedächtnisphänotyp (HLA-DR, CD45RO) charakterisiert ist. Dieses Markerprofil charakterisiert eine Subgruppe mit Erschöpfung der T-Zell-Effektorfunktion, welche potenziell durch Immun-Checkpoint Inhibition therapeutisch wieder aktiviert werden kann. Neben der Tumor-infiltrierenden Immunantwort fand sich jedoch auch eine Einschränkung der peripheren Immunaktivierung. Im peripheren Blut von Glioblastompatienten war im Vergleich zu gesunden Kontrollen die Zytokinproduktion nach PHA-Stimulation deutlich reduziert. Die Sequenzierung des T-Zellrepertoires zur Untersuchung der Klonalität und Spezifität der T-Zellpopulation konnte zeigen, dass die Klonalität der Immunantwort im Rezidivtumor deutlich reduziert ist und nur wenige T-Zellspezifitäten zu der Tumor-spezifischen Immunantwort beitragen.

Zusammenfassend konnte unsere Arbeit zeigen, dass Tumor-infiltrierende Immunzellen in Glioblastomen ein distinktes Immunprofil aufweisen, welches durch die Expression spezifischer Erschöpfungsmarker charakterisiert ist. Gleichzeitig ergab sich ein vergleichbares Immunprofil zwischen Primär- und Rezidivtumoren, dass allerdings durch eine Reduktion der Tumor-spezifischen T-Zellklonalität im Rezidiv gekennzeichnet war. Unsere Analyse ermöglicht somit potenziell die weitere Optimierung der immunonkologischen Therapieansätze bei malignen Hirntumoren.