

Darmmikrobiom bei primären Hirntumoren

Datenlage und Hypothesen



Tareq M. Anssar, Peter Hau

Wilhelm Sander-Therapieeinheit NeuroOnkologie und Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Regensburg

ZUSAMMENFASSUNG

Primäre Hirntumoren kommen weniger häufig vor als andere Tumorentitäten. Das Glioblastom ist der häufigste primäre Hirntumor bei Erwachsenen und hat eine sehr schlechte Prognose. Die Pathophysiologie vieler Hirntumoren ist nur unzureichend verstanden. Eine kurative Therapie existiert bis auf wenige Ausnahmen nicht. Bei einigen soliden und hämatologischen Tumoren konnte in den letzten Jahren ein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und -progression mit

Veränderungen im intestinalen Mikrobiom festgestellt werden. Zusammenhänge zwischen Mikrobiota und primären Hirntumoren wurden hingegen nicht publiziert.

In der vorliegenden Arbeit werden Mechanismen dargestellt, die bei einer möglichen Interaktion zwischen Mikrobiom und Hirntumoren eine Rolle spielen können. Dabei steht die Schranke vom Darmepithel zum peripheren Blut und vom peripheren Blut zum Gehirn im Mittelpunkt des Interesses. Im Hinblick auf die Darm-Blutschranke sind Interaktionen zwischen Mikrobiom und Immunphänotyp sowie Metaboliten im peripheren Blut bekannt. Im Hinblick auf die Blut-Hirnschranke bestehen mögliche Assoziationen des Immunphänotyps und der Metaboliten im peripheren Blut mit der Immuninfiltration im Gehirn und der Induktion pathogeneserelevanter Signalkaskaden.

Inzidenz, Therapie und Prognose der primären Hirntumoren

Primäre Hirntumoren sind im Vergleich zu anderen Tumorentitäten eher selten. Glioblastome sind die häufigsten hirneigenen Tumoren mit einer Inzidenz von etwa 3,2/100 000 Einwohnern pro Jahr [1]. Bei einem Großteil der Glioblastome handelt es sich um primäre Formen, während sich etwa 10% sekundär aus niedrig malignen Gliomen entwickeln [2]. Trotz aktueller Standardtherapie, bestehend aus Resektion, adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie, adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid und begleitender Anwendung von Tumortherapiefeldern liegt das mediane Überleben beim Glioblastom bei etwa 20,9 Monaten [3]. Bei anderen primären Hirntumoren liegen die Überlebenszeiten abhängig von der Tumorgenetik zwischen den Überlebenszeiten beim Glioblastom und nahezu uneingeschränkter Lebenserwartung.

Hinweise auf Interaktionen zwischen Mikrobiom und ZNS

Mikrobiom und zentrales Nervensystem (ZNS) stellen 2 Systeme dar, die sich direkt oder indirekt bidirektional beeinflussen können. Zahlreiche Interaktionen zwischen diesen beiden Komponenten legen einen aktiven Austausch und damit auch eine Relevanz bei Hirntumoren nahe. Auf diese Aspekte gehen zahlreiche Artikel in diesem Themenheft ein. Der folgende Absatz gibt daher nur einen einführenden Kurzüberblick über diese Interaktionen.

Das Mikrobiom spielt in der frühen Kindesentwicklung, der normalen Entwicklung und im Alter eine bedeutende Rolle [4]. Mehrere Studien haben insbesondere im Tiermodell den Einfluss des Mikrobioms auf die Kognition und auf eine demenzielle Entwicklung gezeigt [5]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass das Mikrobiom eine Rolle bei der Gedächtnisfunktion [6], beim emotionalen Lernen und der emotional konnotierten Entscheidungsfindung [7] und bei weiteren Aspekten der Kognition hat [8]. Zudem spielt das Mikrobiom bei Angststörungen und Depressionen eine Rolle [9]. In einer Kohorte mit 1054 Probanden konnte ein Zusammenhang zwischen den Mikrobiota und der Lebensqualität nachgewiesen werden [10].

Auch wenn die Mechanismen nicht in jedem Fall vollständig aufgeklärt sind, belegen die zahlreichen Interaktionen doch eindeutig den Zusammenhang zwischen Mikrobiota und dem gesunden und erkrankten Gehirn. Mögliche Mechanismen dieser Interaktion zwischen Mikrobiota und ZNS beinhalten eine Aktivierung des N. vagus [11], neuroimmunologische Signalwege [12], mikrobielle Metaboliten [13] und mikrobiotaabhängige Neurotransmitter wie das glutaminerge System [14].

Lokale Veränderungen am Darm und Tumorentstehung

Mit Etablierung moderner Sequenzierungsmethoden konnte bei mehreren soliden Tumoren ein Zusammenhang zwischen mikrobiellen Spezies und der Tumorentwicklung festgestellt werden. In dieser Hinsicht besonders gut un-

tersucht ist das kolorektale Karzinom (CRC) [15]. In mehreren Studien bei Patienten mit CRC konnte gehäuft *Fusobacterium nucleatum* im intestinalen Mikrobiom nachgewiesen werden [16, 17]. Diese Akkumulation führt über direkte Invasion des Bakteriums in das Darmepithel und Cyclooxygenase-2 (Cox-2), Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α -vermittelte Inflammation zu einer deutlich höheren Inzidenz des CRC [17]. Allerdings ist vermutlich nicht *Fusobacterium nucleatum* alleine, sondern die Zusammensetzung der gesamten Mikrobiota im Darm verantwortlich. Auch bei anderen Entitäten wie dem Ösophagus- [18], dem hepatozellulären (HCC) [19] oder dem Mammakarzinom [20] gibt es Hinweise auf solche Zusammenhänge.

Eine Störung der Barrierefunktion oder eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen regulatorischen T-Zellen (Tregs) und Typ 17 T-Helferzellen (Th17)-Zellen zugunsten der Tregs im Darm, erlaubt Bakterienbestandteilen wie Lipopolysaccharid (LPS) zum Epithel zu gelangen [21]. Diese Translokation von Bakterienbestandteilen scheint bei der Entstehung des HCC ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen [19]. Ein Erklärungsansatz ist, dass bestimmte Bestandteile der Bakterien wie LPS über das Blut in die Leber gelangen und dort durch Aktivierung von pattern recognition Rezeptoren (PRR) wie Toll-like-Rezeptoren (TLRs) oder NOD-like Rezeptoren (NLRs) und konsekutiv die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zunächst eine lokale Entzündungsreaktion unterhalten und längerfristig die Progression des HCC fördern [19]. Auch durch die Mikrobiota entstehende Metabolite können lokal an der Tumorentstehung beteiligt sein [22].

Schließlich konnte für einige Bakterienspezies eine sekundäre Aktivierung von pathogeneserelevanten Signalwegen nachgewiesen werden. So führt das von *Bacteroides fragilis* gebildete Toxin zunächst zu einer Spaltung von E-Cadherin und sekundär zu einer Aktivierung des β -Catenin/Wnt-Signalwegs und somit zu einer vermehrten c-Myc-Expression [23]. Außerdem kommt es im Kolon zu einer nuclear factor, κ -light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B)- und signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)-Aktivierung [24]. Auch durch *Fusobacterium nucleatum* wird die kolorektale Carcinogenese über den β -Catenin/Wnt-Signalweg und NF- κ B-Aktivierung gefördert [17, 25]. Beide Signalwege nehmen entscheidenden Einfluss auf die Tumorentstehung.

Schrankenfunktion zwischen Mikrobiota und primärem Hirntumor

Zur Rolle der Mikrobiota bei primären Hirntumoren liegen keine Publikationen vor. Insbesondere wurde der Einfluss eines möglicherweise veränderten Mikrobioms auf den peripheren Immunphänotyp oder das Metabolom und letztlich auf den Tumor im ZNS an beiden Schranken nicht untersucht.

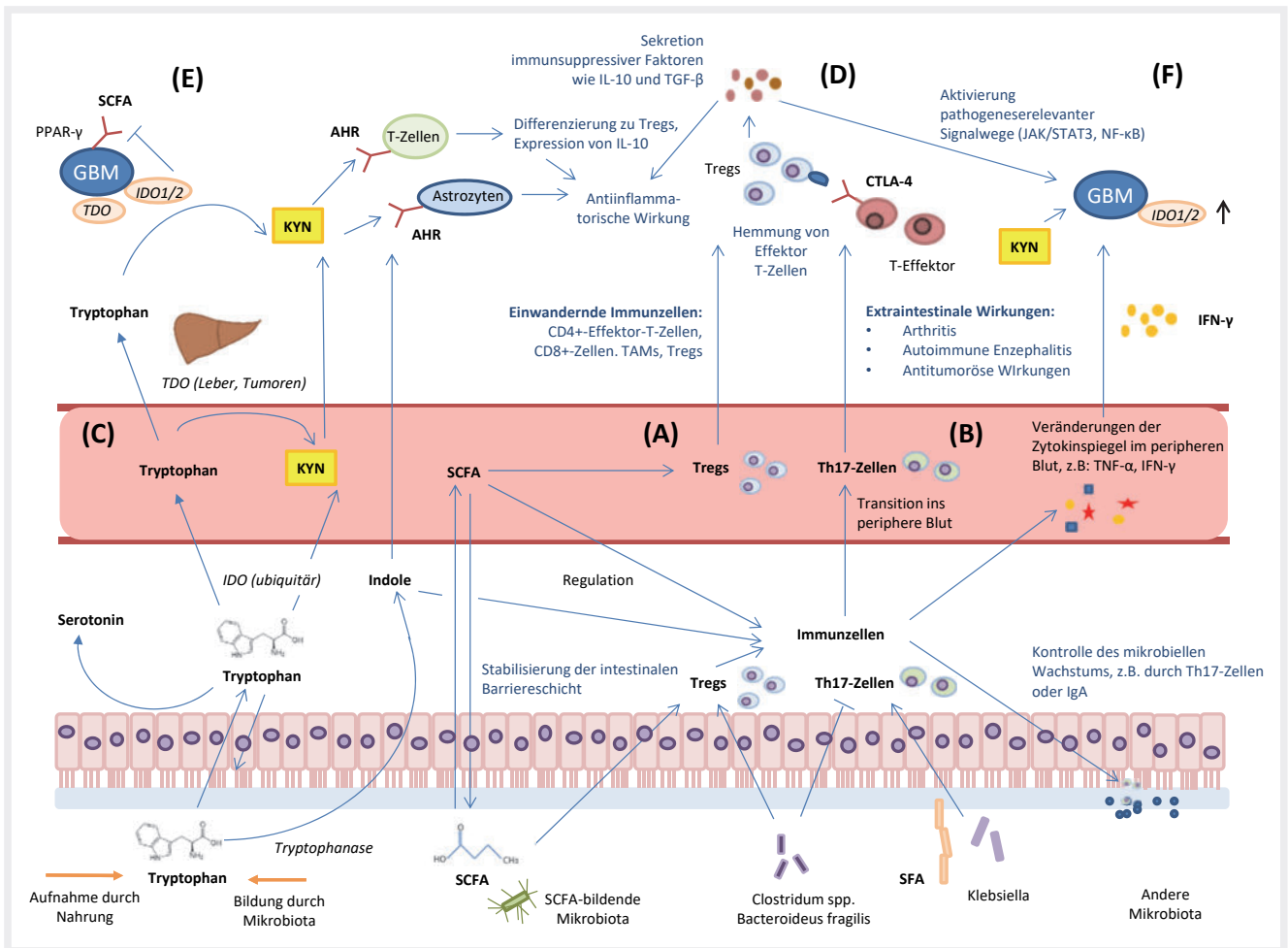
Der Gastrointestinaltrakt enthält sowohl eine riesige ($3,8 \times 10^{13}$) und sehr diverse Population an Mikrobiota als auch eine üppige Population an Tregs und Th17-Zellen [26]. Wichtig für die Interaktion zwischen Mikrobiota und nicht im Darm angesiedelten soliden Tumoren ist die Integrität der Barriere zwischen Darm und peripherem Blut. Bei Gesunden besteht über eine weitestgehend bakterienfreie Mukusschicht eine anatomische Abgrenzung von Mikrobiom und Epithelzellen des Wirts [27]. Das ZNS galt aufgrund der Blut-Hirnschranke und der damit verbundenen geringen Zahl antigenpräsentierender Zellen und T-Zellen lange als immunprivilegiertes Organ, wengleich in den vergangenen Jahren zunehmend Zweifel an diesem Konzept aufkamen [28]. Bei Krankheiten wie Autoimmun-Enzephalitiden [29] und bei ZNS-Tumoren [30] ist zudem seit längerem bekannt, dass es aufgrund einer gestörten Barrierefunktion zur Migration von Immunzellen aus der Peripherie in das ZNS kommt. Interaktionen zwischen Mikrobiom und primärem Hirntumor sind also bei Veränderungen an beiden Schranken durchaus denkbar. Die Blut-Hirnschranke ist zumindest bei höher malignen primären Hirntumoren immer gestört.

Mechanismen der Beeinflussung distanter Tumoren durch das Mikrobiom

Mikrobiom und Immunsystem

Die erste Achse einer möglichen Interaktion zwischen Mikrobiota und entfernt lokalisierten soliden Tumoren ist die Veränderung der Immunzellpopulation im peripheren Blut durch veränderte Mikrobiota. Das mikrobielle Wachstum wird durch eine Vielzahl an Immunzellen im gut-associated lymphoid tissue (GALT), durch mukosaassoziierte Th17-Zellen sowie durch die Produktion von Immunglobulin A (IgA) kontrolliert [21]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass auch Mikroorganismen die Entwicklung, Stabilität und Funktion von ortsständigen Tregs regulieren können [31, 32]. Diese sind nach Transition in das periphere Blut effektive Regulatoren der Immunantwort [33].

Th17-Lymphozyten sind IL-17-sezernierende T-Helferzellen und werden wie Tregs durch die Mikrobiota induziert [34]. Die Expansion von Th17-Zellen kann durch Mikrobiota aber auch gehemmt werden. So kommt es beispielsweise durch Bindung von aus Bakterien wie *Bacteroides fragilis* stammendem Polysaccharid A (PSA) an TLR2 zu einer Zunahme der IL-10-Produktion, welche die Th17-Expansion hemmt [35]. Andererseits führt eine Kolonisation mit PSA-produzierenden *Bacteroides fragilis* zu einer Erhöhung der Zahl systemischer cluster of differentiation 4 (CD4)-positiver T-Zellen [36]. Durch diese Regulationen können auch Effekte an weit entfernten Organen induziert werden. So kann zum Beispiel eine durch Mikrobiota induzierte Th17-Vermehrung im Tiermodell zu extraintestinalen Erkrankungen wie einer autoimmunen Enzephaliti-



► **Abb. 1** Mögliche Interaktionen zwischen Mikrobiota im Darm und der Entstehung und Entwicklung von primären Hirntumoren
 Darm-Blut-Schranke: **A** Mikrobiota beeinflussen Verhältnis zwischen Th17-Zellen und regulatorischen T-Zellen sowie **B** die Expression verschiedener Zytokine wie TNF- α und IFN- γ . **C** Zudem werden kurzkettige Fettsäuren und Metabolite des Tryptophanstoffwechsels reguliert.
 Blut-Hirnschranke: **D** Die durch Mikrobiota induzierten regulatorischen T-Zellen hemmen Effektor-T-Zellen und produzieren antiinflammatorische Zytokine. **E** Das Tryptophanstoffwechselprodukt Kynurenin und die am Tryptophanstoffwechsel beteiligten Enzyme IDO und TDO sind für tumorpromovierende Wirkungen verantwortlich. **F** Beide Mechanismen induzieren pathogenesrelevante Signalwege.
 Legende: AHR – Aryl-Hydrocarbonrezeptor; CD – Cluster of Differentiation; IDO – Indolamin-2,3-Dioxygenase; IgA – Immunglobulin A; IFN- γ – Interferon- γ ; KYN – Kynurenin; PPAR – Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren; SCFA – short chain fatty acids; SFA – segmentierte filamentöse Bakterien; TAM – Tumorassoziierte Makrophagen; Teff – T-Effektorzelle; TDO – Tryptophan-2,3-Dioxygenase; TGF- β – Transforming growth factor beta; Treg – regulatorische T-Zelle; Th17 – Typ 17 – T-Helferzelle; TNF- α – Tumornekrosefaktor alpha; IL-10 – Interleukin-10
 (Quelle: Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg)

tis [12] führen. Auch therapeutische Interventionen haben Auswirkungen auf das Immunsystem. Beispielsweise können Chemotherapeutika die Einwanderung von Th17 in den Tumor und damit die Immunreaktion gegen solide Tumoren beeinflussen [37].

Neben diesen zellulären Veränderungen im peripheren Blut kommt es mikrobiotabedingt auch zu Veränderungen von Zytokinkonzentrationen. Beispielsweise sind die Konzentrationen von TNF- α und Interferon (IFN)- γ stark abhängig von Veränderungen im Mikrobiom. Andere Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-17 und IL-22 sind weniger stark, jedoch oft spezifischer mit bestimmten Mikrobiota assoziiert [38]. Zur Beeinflussung primärer Hirntumoren durch Mikrobiota über das Immunsystem existieren nur indirek-

te Daten. Das lokale Immunzellinfiltrat spielt jedoch eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Gliomen. An diesem Immunzellinfiltrat sind CD4⁺-Effektor-Zellen, CD8⁺-Zellen, Treg-Zellen, tumorassoziierte Makrophagen (TAMs) und aus dem Knochenmark stammenden Suppressorzellen (MDSCs) beteiligt [39–41]. T-Zellen machen etwa 0,25 % [42] und TAMs bis zu 12 % [43] der Zellen im Tumorgewebe aus. Die Prognose von Patienten mit Glioblastom korreliert dabei mit der endogenen T-Zell-Antwort gegen den Tumor. Insbesondere die lokale Akkumulation und Aktivierung von Effektor-T-Zellen und zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe und die Rekrutierung und Aktivierung von Makrophagen im Tumor spielen hierbei eine bedeutende Rolle [41, 44, 45].

Die Komposition des lokalen Immuninfiltrats im primären Hirntumor könnte durchaus durch Mikrobiota indirekt beeinflusst werden. Mikrobiota induzieren ortsständige Tregs [31, 32], die nach Transition in das periphere Blut die systemische Immunantwort effektiv regulieren [33]. Bei Patienten mit primären Hirntumoren nimmt das Verhältnis von Tregs im peripheren Blut proportional zum Gesamtpool der CD4-positiven Zellen zu [40]. Die genaue Ursache dieser relativen Zunahme ist nicht geklärt. Im Serum von Patienten mit Glioblastom sind zudem starke Veränderungen der Zytokinexpression nachweisbar [46, 47]. In der Folge hemmen lokale immunsuppressive Faktoren wie IL-10 und transforming growth factor (TGF)- β [48, 49] sowie die Expression von Immun-Checkpunkten wie Cytotoxic T lymphocyte associated molecule (CTLA)-4 [50] durch Tregs antigenspezifische T-Zell-Antworten. Eine lokale Sekretion bestimmter Substanzen wie chemokine ligand 22 (CCL22) durch Glioblastomzellen scheint zudem die Rekrutierung von Tregs in das Mikromilieu des Tumors zu begünstigen [51]. Auch eine vermehrte Expression bestimmter Metabolite bzw. kinetikbestimmender Enzyme des Metaboloms wie Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) durch Tumorzellen führt zu einer vermehrten Rekrutierung von Tregs im Tumorgewebe und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [52]. Eine Depletion der Tregs führt zu einer Normalisierung der T-Zell-Funktionen [40]. Andererseits konnten andere Studien keine signifikante Assoziation zwischen vermehrter Infiltration durch Tregs und einer schlechteren Prognose feststellen [53].

Entscheidend für das Schicksal des Tumors sind letztlich pathogeneserelevante tumorpromovierende oder -inhibierende Signalkaskaden im Tumor und dessen Mikroumgebung. Lokal im ZNS immunzellsezernierte Zytokine wie Fas-Ligand, TNF- α , IFN- γ [54] oder TGF- β [55, 56] können neben ihren immunmodulierenden Effekten verschiedene für den Glioblastom-Phänotyp relevante Zytokine wie IL-6 und IL-8 [57] und Signalwege wie Januskinase (JAK)/STAT-3 sowie Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B [57] induzieren. Diese spielen in der Pathophysiologie primärer Hirntumoren eine entscheidende Rolle.

Mikrobiom und Tumormetabolismus

Die zweite Achse einer möglichen Interaktion zwischen Mikrobiota und entfernt lokalisierten soliden Tumoren ist eine Veränderung des Metaboloms mit sekundären Effekten auf solide Tumoren. Inzwischen ist in Tiermodellen und teilweise auch im Menschen gut belegt, dass das intestinale Metabolom direkten Einfluss auf das Metabolom im peripheren Blut und somit möglicherweise auch das Metabolom im Parenchym distanter Tumoren hat [58]. Der Tumormetabolismus spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Hirntumoren [59].

Der Fettstoffwechsel und dabei entstehende Metabolite, beispielsweise kurzkettige Fettsäuren (engl. short chain

fatty acids, SCFA) wie Butyrat, sind abhängig von der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und bedeutend für die Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion und Produktion antimikrobieller Peptide im Darm [60]. SCFA können problemlos vom Darm in das Blut gelangen und damit beispielsweise die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen nicht nur im Kolon, sondern auch in der Peripherie fördern [32, 61]. Zudem haben SCFAs einen Einfluss auf die Reifung und Erhaltung der Mikroglia im Gehirn [13]. Hier wird ein direkter Zusammenhang zwischen dem intestinalen Mikrobiom, dem systemischen Metabolom und der systemischen Immunantwort im peripheren Blut sichtbar.

Ein weiterer noch besser untersuchter Mechanismus ist abhängig von Tryptophan, einer essenziellen proteinogenen Aminosäure, die zusammen mit ihren Metaboliten eine Schlüsselrolle in der Koordination von Nährstoffangebot und Stoffwechselforgängen spielt [62]. Tryptophan wird im Dünndarm aufgenommen und kann dann von Darmbakterien direkt zu einer Reihe von Indolderivaten katabolisiert werden, die eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung der Mikrobiota-Balance im Dickdarm spielen [63]. Darüber hinaus wird Tryptophan für die Serotoninsynthese verwendet [64] und in den Kynurenin-Stoffwechselweg eingeschleust [65]. Die Verfügbarkeit von Tryptophan ist dabei abhängig von der mikrobiellen Flora. Intestinale Mikrobiota können abhängig vom jeweiligen Bakterium zu einer Erhöhung [66] oder zu einer Reduktion [67] der Kynureninkonzentration im Blut führen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Kynureninspiegel im Blut mit einer Erhöhung der Kynurenin-, Chinolinsäure- und Kynurensäurespiegel im Liquor einhergehen [68].

Im Vergleich keimfreier Mäuse mit Mäusen mit vorhandenen Mikrobiota unterscheidet sich das Metabolom zwischen beiden Gruppen, insbesondere in Bezug auf Aminosäuren aus dem Tryptophanstoffwechsel, fundamental [69]. Bei keimfreien Mäusen konnten dabei erhöhte Tryptophanspiegel im Plasma und erhöhte Spiegel der Metabolite von Tryptophan im Hippokampus gemessen werden [65, 69]. Der größte Teil des verfügbaren Tryptophans wird in den Kynurenin-Stoffwechselweg eingeschleust und unterliegt der Kontrolle durch die geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme IDO1, IDO2 und tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) [62]. Tryptophan und insbesondere seine beim Abbau entstehenden Katabolite spielen eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung lokaler Immunantworten und bei der Malignisierung von Tumorzellen [70–72]. Tryptophan reguliert dabei insbesondere das Verhältnis zwischen Th17- und Treg-Zellen [73, 74]. Zahlreiche Studien haben hierbei gezeigt, dass IDO1 – teils sezerniert aus Tumorzellen – Tregs aktiviert oder differenziert und damit T-Zell-Antworten supprimiert [73, 74]. Die Proliferation von Effektor-T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK) wird durch IDO und Kynurenin gehemmt [75]. Bei Th1-Zellen

kann durch Metabolite des Kynurenin-Stoffwechsels Apoptose induziert werden [76]. Auch TDO, das in humanen Tumorzellen Tryptophan zu Kynurenin umwandelt, wirkt über eine Inhibition der T-Zell-Proliferation zusätzlich immunsuppressiv [70, 71].

Bei diesen Vorgängen spielt der aryl hydrocarbon receptor (AHR) [77] eine entscheidende Rolle. Dabei handelt es sich um einen ligandenaktivierten Transkriptionsfaktor, der unter anderem auf Astrozyten exprimiert wird und die Immunantwort moduliert [78], sowie an der Differenzierung von Treg- und Th17-Zellen beteiligt ist [79]. Dabei kann AHR nicht nur durch vom Wirt produzierte endogene Metabolite des Tryptophanstoffwechsels wie Kynurenin aktiviert werden [70, 77], sondern auch durch Tryptophanmetabolite des katabolen Bakterienstoffwechsels wie mittel Tryptophanase entstehendes Indol [63], was eine Abhängigkeit von Mikrobiota nahelegt.

Für primäre Hirntumore ist die Datenlage deutlich schwächer. Es existieren aber auch hier indirekte Hinweise für einen Einfluss der Mikrobiota über den systemischen und lokalen Metabolismus auf das Schicksal des Tumors im ZNS. Bei Patienten mit Gliomen wurden reduzierte Tryptophanspiegel im Serum gefunden [80]. Zudem führt eine Aktivierung von IDO1 und TDO zu einer Akkumulation von Kynurenin und von Quinolonsäure und zur lokalen Immunsuppression [70, 71, 80, 81]. Interessanterweise wird die Expression von IDO durch immuninfiltrations-konnectierte Zytokine wie beispielsweise IFN- γ verstärkt [82]. Die Expression von IDO in Hirntumoren ist dabei negativ mit dem Überleben assoziiert [52]. Neben den immunsuppressiven Wirkungen können Tryptophanentzug und mit dem Tryptophanstoffwechsel verbundene Enzyme wie TDO bei anderen Tumoren die Tumorzellinvasion und -proliferation verstärken sowie die Induktion von Apoptose verhindern [83]. Ähnliche Mechanismen sind auch beim Glioblastom zu erwarten.

Mikrobiom und pathogeneserelevante Signalwege

Die dritte Achse einer möglichen Interaktion zwischen Mikrobiota und entfernten lokalisierten soliden Tumoren ist die Aktivierung bestimmter Signalwege im Tumor durch Mikrobiota. Dieser Mechanismus tritt in der Regel als Folge von Ereignissen wie Verschiebungen in der lokalen Immunkontrolle oder Metabolitenausstattung auf. Die im Zusammenhang mit anderen soliden Tumoren genannten Signalwege spielen auch bei primären Hirntumoren eine bedeutende Rolle. Allerdings werden die genannten Signalwege bei gastrointestinalen Tumoren durch eine direkte Interaktion der Mikrobiota mit dem Parenchym angestoßen [15, 17]. Bei primären Hirntumoren ist dagegen eher eine indirekte Stimulation von Signalwegen über aus dem peripheren Blut in das ZNS invadierte Immunzellen oder Metabolite im Tumorparenchym zu erwarten.

Einige Kandidaten-Signalwege für solche Interaktionen sind gut untersucht. Ein Zusammenhang mit dem Mikrobiom wurde nicht hergestellt. Der kanonische (β -Catenin) und nicht kanonische WNT-Signalweg reguliert das Schicksal von Progenitorzellen des Glioblastoms und damit potenziell die Pathogenese dieser Tumoren [84]. STAT-3 bzw. der JAK/STAT-Signalweg ist ein Knotenpunkt der Tumorentwicklung beim Glioblastom [85] und wird durch aus Immunzellen sezernierte Zytokine wie IL-6 induziert [86]. Der Signalweg vermittelt Resistenz gegen Therapie, moduliert die Immunantwort gegen Glioblastome und fördert die Migration und Invasion von Glioblastom-Progenitorzellen im Parenchym [87, 88]. NF- κ B als ubiquitärer Transkriptionsfaktor mediiert den mesenchymalen Phänotyp im Glioblastom, der u. a. mit einer inflammatorischen Mikroumgebung, gesteigerter Invasion und Resistenz gegen programmierten Zelltod einhergeht [89]. NF- κ B wird durch verschiedene Tyrosinkinase aktiviert und reguliert zahlreiche Down-stream-Transkriptionsfaktoren wie z. B. STAT-3, CCAAT/enhancer-binding-protein (C/EBP)- β und sezernierte Faktoren wie inflammatorische Zytokine und Chemokine (z. B. TNF α , TGF- β , IL-8, IL-6) [89]. NF- κ B und JAK/STAT-3 sind bei der Initiierung und Aufrechterhaltung des mesenchymalen Phänotyps eng verknüpft und agieren synergistisch, teils unter Aktivierung von immunmodulierenden Zytokinen [90]. Peroxisome Proliferator-Activated Rezeptoren (PPAR) sind Transkriptionsfaktoren, die durch physiologische Liganden wie beispielsweise Metabolite aus dem Aminosäure- und Fettstoffwechsel induziert werden können [91] und in der Signaltransduktion beim Glioblastom eine Rolle spielen [92]. Teils widersprüchliche In-vitro- und In-vivo-Ergebnisse legen je nach Kontext tumorpromovierende oder proliferations- und migrationshemmende, apoptoseinduzierende sowie immunmodulierende Effekte nahe [92]. Epidemiologische Studien weisen darauf hin dass PPAR- γ -Agonisten bei Patienten mit Glioblastom klinisch relevant sind [93]. IDO1 inhibiert das Ansprechen auf PPAR-Agonisten [94]. Induzierte oder inhibierte Signalwege beeinflussen bei primären Hirntumoren auf vielschichtige Weise prognoserelevante Effekte wie Apoptose und Autophagie [95] und führen beispielsweise über NF- κ B-, Zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1)- oder STAT3-abhängige Mechanismen zu einer Transdifferenzierung von einem proneuralen hin zu einem mesenchymalen Phänotyp des Glioblastoms [96, 97]. Dieser Phänotyp zeichnet sich unter anderem durch eine erhöhte Invasivität der Tumorzellen aus, enthält vermehrt tumorinfiltrierende Lymphozyten und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [96, 98]. Auch der β -Catenin/Wnt-Signalweg spielt eine Rolle bei der Entwicklung des mesenchymalen Phänotyps und einer erhöhten Invasivität bei Glioblastomen [84]. Hier bestehen also zahlreiche potenzielle Vernetzungen vom Metabolom zu bei Gliomen relevanten Signalwegen und Rezeptoren.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Interaktionen zwischen der Zusammensetzung der Mikrobiota im Darm und der Entstehung und Entwicklung von Hirntumoren sind wahrscheinlich. Mikrobiota können abhängig von der Integrität der Darm-Blutsschranke die Barriere zwischen Darm und Blut überwinden und den peripheren Immunphänotyp – insbesondere das Verhältnis zwischen Th17-Zellen und Tregs – sowie die Expression verschiedener Zytokine wie TNF- α und IFN- γ beeinflussen. Außerdem haben die Mikrobiota für die Regulation pathogeneserelevanter Stoffwechselprodukte wie kurzkettige Fettsäuren oder Metabolite des Tryptophanstoffwechsels eine fundamentale Bedeutung.

Diese mikrobiotainduzierten Mechanismen beeinflussen möglicher Weise auch primäre Hirntumoren in bedeutsamer Weise. Die durch verschiedene Mikrobiota induzierten Tregs spielen eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung des immunsuppressiven Mikromilieus beim Glioblastom. Auch das Tryptophanstoffwechselprodukt Kynurenin und die am Tryptophanstoffwechsel beteiligten EnzymeIDO und TDO könnten, z. B. über die Induktion oder Hemmung wichtiger Signalkaskaden, für tumorpromovierende Wirkungen verantwortlich sein. Aktuell sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen nötig, um die bei primären Hirntumoren tatsächlich involvierten Mechanismen exakt zu identifizieren. Dabei werden sich mit einiger Wahrscheinlichkeit Angriffspunkte im Immunsystem oder an Schlüsselmechanismen des Tumormetabolismus ergeben, aus denen später neue und dringend benötigte Therapieoptionen entwickelt werden können.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Mitglied im Steering Committee der Hirntumorgruppe der EORTC, assoziiertes Mitglied im Vorstand der NeuroOnkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA), Mitglied der Kommission Neuroonkologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Danksagung

Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter Hau

Wilhelm Sander-Therapieeinheit NeuroOnkologie und Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
Tel. 0941/9418083, Fax 0941/94163013
peter.hau@ukr.de

Literatur

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology* 2018; 20: iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/ny131
- [2] Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical Cancer Research* 2013; 19: 764–72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
- [3] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 2306–16. doi:10.1001/jama.2017.18718
- [4] Zhuang L, Chen H, Zhang S, et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2019; 17: 13–25. doi:10.1016/j.gpb.2018.10.002
- [5] Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease – a Critical Review. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 1841–51. doi:10.1007/s12035-018-1188-4
- [6] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60: 307–317. doi:10.1136/gut.2009.202515
- [7] Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, et al. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes* 2018; 9: 486–96. doi:10.1080/19490976.2018.1460015
- [8] MacFabe DF, Cain NE, Boon F, et al. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research* 2011; 217: 47–54. doi:10.1016/j.bbr.2010.10.005
- [9] Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, et al. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front Psychiatry* 2019; 10: 34. doi:10.3389/fpsy.2019.00034
- [10] Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* 2019; 4: 623–32. doi:10.1038/s41564-018-0337-x
- [11] Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of alpha-synuclein pathology: Vagal highway or dead end? *Mov Disord* 2019; 34: 307–16. doi:10.1002/mds.27556

- [12] Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108 Suppl 1: 4615–22. doi:10.1073/pnas.1000082107
- [13] Erny D, Hrabe de Angelis, AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965–77. doi:10.1038/nn.4030
- [14] Baj A, Moro E, Bistoletti M, et al. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci* 2019. doi:10.3390/ijms20061482
- [15] Chen GY. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2018; 31: 192–8. doi:10.1055/s-0037-1602239
- [16] Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Research* 2012; 22: 299–306. doi:10.1101/gr.126516.111
- [17] Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 207–15. doi:10.1016/j.chom.2013.07.007
- [18] Yang L, Lu X, Nossa CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009; 137: 588–97. doi:10.1053/j.gastro.2009.04.046
- [19] Dapito DH, Mencin A, Gwak G-Y, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer cell* 2012; 21: 504–16. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007
- [20] Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, et al. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *Int J Environ Res Public Health* 2018. doi:10.3390/ijerph15081747
- [21] Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nature reviews. Cancer* 2013; 13: 800–12. doi:10.1038/nrc3610
- [22] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499: 97–101. doi:10.1038/nature12347
- [23] Wu S, Morin PJ, Maouy D, et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124: 392–400. doi:10.1053/gast.2003.50047
- [24] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer cell* 2009; 15: 103–13. doi:10.1016/j.ccr.2009.01.001
- [25] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 195–206. doi:10.1016/j.chom.2013.07.012
- [26] Pandiyan P, Bhaskaran N, Zou M, et al. Microbiome Dependent Regulation of Tregs and Th17 Cells in Mucosa. *Front Immunol* 2019; 10: 426. doi:10.3389/fimmu.2019.00426
- [27] Faith JJ, Ahern PP, Ridaura VK, et al. Identifying gut microbe-host phenotype relationships using combinatorial communities in gnotobiotic mice. *Science translational medicine* 2014; 6: 220ra11. doi:10.1126/scitranslmed.3008051
- [28] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015; 523: 337–41. doi:10.1038/nature14432
- [29] Bartholomäus I, Kawakami N, Odoardi F, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 2009; 462: 94–8. doi:10.1038/nature08478
- [30] Hanwehr RI von, Hofman FM, Taylor CR, et al. Mononuclear lymphoid populations infiltrating the microenvironment of primary CNS tumors. Characterization of cell subsets with monoclonal antibodies. *J Neurosurg* 1984; 60: 1138–47. doi:10.3171/jns.1984.60.6.1138
- [31] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337–41. doi:10.1126/science.1198469
- [32] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446–50. doi:10.1038/nature12721
- [33] Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, et al. CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4 + T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 1353–62. doi:10.1038/ni1536
- [34] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485–98. doi:10.1016/j.cell.2009.09.033
- [35] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332: 974–7. doi:10.1126/science.1206095
- [36] Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107–18. doi:10.1016/j.cell.2005.05.007
- [37] Viaud S, Daillere R, Boneca IG, et al. Gut microbiome and anticancer immune response: really hot Sh*t! *Cell Death Differ* 2015; 22: 199–214. doi:10.1038/cdd.2014.56
- [38] Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 2016; 167: 1125–1136.e8. doi:10.1016/j.cell.2016.10.020
- [39] Chen Z, Feng X, Herting CJ, et al. Cellular and Molecular Identity of Tumor-Associated Macrophages in Glioblastoma. *Cancer Research* 2017; 77: 2266–78. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2310
- [40] Fecci PE, Mitchell DA, Whitesides JF, et al. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2006; 66: 3294–302. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3773
- [41] Lohr J, Ratliff T, Huppertz A, et al. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- β . *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4296–308. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2557
- [42] Han S, Ma E, Wang X, et al. Rescuing defective tumor-infiltrating T-cell proliferation in glioblastoma patients. *Oncology Letters* 2016; 12: 2924–9. doi:10.3892/ol.2016.4944
- [43] Badie B, Schartner JM. Flow cytometric characterization of tumor-associated macrophages in experimental gliomas. *Neurosurgery* 2000; 46: 957–61; discussion 961–2. doi:10.1097/00006123-200004000-00035
- [44] Dutoit V, Herold-Mende C, Hilf N, et al. Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy. *Brain* 2012; 135: 1042–54. doi:10.1093/brain/aws042
- [45] Beckhove P, Warta R, Lemke B, et al. Rapid T cell-based identification of human tumor tissue antigens by automated

- two-dimensional protein fractionation. *J Clin Invest* 2010; 120: 2230–42. doi:10.1172/JCI37646
- [46] Albulescu R, Codrici E, Popescu ID, et al. Cytokine patterns in brain tumour progression. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 979748. doi:10.1155/2013/979748
- [47] Nijaguna MB, Patil V, Hegde AS, et al. An Eighteen Serum Cytokine Signature for Discriminating Glioma from Normal Healthy Individuals. *PLoS one* 2015; 10: e0137524. doi:10.1371/journal.pone.0137524
- [48] Asseman C, Mauze S, Leach MW, et al. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. *J Exp Med* 1999; 190: 995–1004. doi:10.1084/jem.190.7.995
- [49] Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+ CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *Journal of immunology* 2004; 172: 834–42. doi:10.4049/jimmunol.172.2.834
- [50] Tai X, van Laethem F, Pobežinsky L, et al. Basis of CTLA-4 function in regulatory and conventional CD4(+) T cells. *Blood* 2012; 119: 5155–63. doi:10.1182/blood-2011-11-388918
- [51] Crane CA, Ahn BJ, Han SJ, et al. Soluble factors secreted by glioblastoma cell lines facilitate recruitment, survival, and expansion of regulatory T cells: implications for immunotherapy. *Neuro Oncol* 2012; 14: 584–95. doi:10.1093/neuonc/nos014
- [52] Wainwright DA, Balyasnikova IV, Chang AL, et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clinical Cancer Research* 2012; 18: 6110–21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2130
- [53] Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5166–72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0320
- [54] Zou JP, Morford LA, Chougnet C, Dix AR, Brooks AG, Torres N, et al. Human glioma-induced immunosuppression involves soluble factor(s) that alters monocyte cytokine profile and surface markers. *J Immunol*. 1999;162:4882–92.
- [55] Seliger C, Leukel P, Moeckel S, et al. Lactate-modulated induction of THBS-1 activates transforming growth factor (TGF)-beta2 and migration of glioma cells in vitro. *PLoS one* 2013; 8: e78935. doi:10.1371/journal.pone.0078935
- [56] Silginer M, Burghardt I, Gramatzki D, et al. The aryl hydrocarbon receptor links integrin signaling to the TGF-beta pathway. *Oncogene* 2016; 35: 3260–71. doi:10.1038/onc.2015.387
- [57] Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, et al. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 synthesis in glioma cells. *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 16. doi:10.1186/1742-2094-7-16
- [58] Zheng X, Zhou K, Zhang Y, et al. Food withdrawal alters the gut microbiota and metabolome in mice. *FASEB J* 2018; 32: 4878–88. doi:10.1096/fj.201700614R
- [59] Garnier D, Renoult O, Alves-Guerra M-C, et al. Glioblastoma Stem-Like Cells, Metabolic Strategy to Kill a Challenging Target. *Front Oncol* 2019; 9: 118. doi:10.3389/fonc.2019.00118
- [60] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 662–71. doi:10.1016/j.chom.2015.03.005
- [61] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451–5. doi:10.1038/nature12726
- [62] Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* 2017. doi:10.1126/science.aaf9794
- [63] Lee JH, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev* 2010; 34: 426–44. doi:10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x
- [64] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264–76. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047
- [65] Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 666–73. doi:10.1038/mp.2012.77
- [66] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 43: 164–74. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.03.009
- [67] Valladares R, Bojilova L, Potts AH, et al. *Lactobacillus johnsonii* inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. *FASEB J* 2013; 27: 1711–20. doi:10.1096/fj.12-223339
- [68] Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 393–403. doi:10.1038/mp.2009.116
- [69] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 3698–703. doi:10.1073/pnas.0812874106
- [70] Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011; 478: 197–203. doi:10.1038/nature10491
- [71] Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, et al. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 2497–502. doi:10.1073/pnas.1113873109
- [72] Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003; 9: 1269–74. doi:10.1038/nm934
- [73] Fallarino F, Grohmann U, You S, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J Immunol* 2006; 176: 6752–61. doi:10.4049/jimmunol.176.11.6752
- [74] Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med* 2010; 2: 32ra36. doi:10.1126/scitranslmed.3000632
- [75] Frumento G, Rotondo R, Tonetti M, et al. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Exp Med* 2002; 196: 459–68. doi:10.1084/jem.20020121
- [76] Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ* 2002; 9: 1069–77. doi:10.1038/sj.cdd.4401073
- [77] Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can

- generate regulatory T cells. *J Immunol* 2010; 185: 3190–8. doi:10.4049/jimmunol.0903670
- [78] Rothhammer V, Maccanfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med* 2016; 22: 586–97. doi:10.1038/nm.4106
- [79] Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008; 453: 65–71. doi:10.1038/nature06880
- [80] Opitz CA, Litznerberger UM, Opitz U, et al. The indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor 1-methyl-D-tryptophan upregulates IDO1 in human cancer cells. *PloS one* 2011; 6: e19823. doi:10.1371/journal.pone.0019823
- [81] Vezzani A, Gramsbergen JB, Speciale C, et al. Production of quinolinic acid and kynurenic acid by human glioma. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294: 691–5. doi:10.1007/978-1-4684-5952-4_95
- [82] Alberati-Giani D, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, et al. Regulation of the kynurenine metabolic pathway by interferon-gamma in murine cloned macrophages and microglial cells. *J Neurochem* 1996; 66: 996–1004. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.66030996.x
- [83] D'Amato NC, Rogers TJ, Gordon MA, et al. A TDO2-AhR signaling axis facilitates anoikis resistance and metastasis in triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 4651–64. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-2011
- [84] McCord M, Mukoyama YS, Gilbert MR, et al. Targeting WNT Signaling for Multifaceted Glioblastoma Therapy. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 318. doi:10.3389/fncel.2017.00318
- [85] Carro MS, Lim WK, Alvarez MJ, et al. The transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumours. *Nature* 2010; 463: 318–25. doi:10.1038/nature08712
- [86] West AJ, Tsui V, Styli SS, et al. The role of interleukin-6-STAT3 signalling in glioblastoma. *Oncol Lett* 2018; 16: 4095–104. doi:10.3892/ol.2018.9227
- [87] Ferguson SD, Srinivasan VM, Heimberger AB. The role of STAT3 in tumor-mediated immune suppression. *J Neurooncol* 2015; 123: 385–94. doi:10.1007/s11060-015-1731-3
- [88] Leidgens V, Seliger C, Jachnik B, et al. Ibuprofen and Diclofenac Restrict Migration and Proliferation of Human Glioma Cells by Distinct Molecular Mechanisms. *PloS one* 2015; 10: e0140613. doi:10.1371/journal.pone.0140613
- [89] Yamini B. NF-kappaB, Mesenchymal Differentiation and Glioblastoma. *Cells* 2018. doi:10.3390/cells7090125
- [90] Gray GK, McFarland BC, Nozell SE, et al. NF-kappaB and STAT3 in glioblastoma: therapeutic targets coming of age. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 1293–306. doi:10.1586/14737175.2014.964211
- [91] Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 549627. doi:10.1155/2013/549627
- [92] Ellis HP, Kurian KM. Biological Rationale for the Use of PPAR-gamma Agonists in Glioblastoma. *Front Oncol* 2014; 4: 52. doi:10.3389/fonc.2014.00052
- [93] Grommes C, Conway DS, Alsheklee A, et al. Inverse association of PPARgamma agonists use and high grade glioma development. *J Neurooncol* 2010; 100: 233–9. doi:10.1007/s11060-010-0185-x
- [94] Maleki Vareki S, Rytelewski M, Figueredo R, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates immune-independent human tumor cell resistance to olaparib, gamma radiation, and cisplatin. *Oncotarget* 2014; 5: 2778–91. doi:10.18632/oncotarget.1916
- [95] Fulda S, Kogel D. Cell death by autophagy: emerging molecular mechanisms and implications for cancer therapy. *Oncogene* 2015; 34: 5105–13. doi:10.1038/onc.2014.458
- [96] Joseph JV, Conroy S, Tomar T, et al. TGF-β is an inducer of ZEB1-dependent mesenchymal transdifferentiation in glioblastoma that is associated with tumor invasion. *Cell Death & Disease* 2014; 5: e1443. doi:10.1038/cddis.2014.395
- [97] Bhat KPL, Balasubramanian V, Vaillant B, et al. Mesenchymal differentiation mediated by NF-κB promotes radiation resistance in glioblastoma. *Cancer cell* 2013; 24: 331–346. doi:10.1016/j.ccr.2013.08.001
- [98] Rutledge WC, Kong J, Gao J, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Glioblastoma Are Associated with Specific Genomic Alterations and Related to Transcriptional Class. *Clinical Cancer Research* 2013; 19: 4951–4960. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0551

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1037-2271>
 Nervenheilkunde 2020; 39: 31–39
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0722-1541

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/CXE1XKW>.

Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXE1XKW> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512020158722252



Frage 1

Welche Aussage zum Glioblastom ist *richtig*?

- A Der Anteil von Glioblastomen an allen hirneigenen Hirntumoren ist eher gering.
- B Die meisten Glioblastome entwickeln sich sekundär aus initial benignen Gliomen.
- C Trotz aktueller Standardtherapie liegt das mediane Überleben beim Glioblastom in Studien bei etwa 20,9 Monaten.
- D Es handelt sich um insgesamt sehr seltene Tumoren (Inzidenz < 1/1 000 000).
- E Auch in fortgeschrittenen Stadien sind die betroffenen Patienten klinisch kaum auffällig.

Frage 2

Was verhindert eine direkte Interaktion zwischen Mikrobiota und ZNS?

- A Das vollständige Fehlen von Bestandteilen des Immunsystems im ZNS.
- B Schranken beim Übergang zwischen Darm und Blut sowie zwischen Blut und ZNS.
- C Kurze Lebensdauer von Bakterien im Darm.
- D Bakterielle Signale können von Astrozyten nicht verarbeitet werden.
- E Die Besiedlung des Körpers durch Mikrobiota stellt eine absolute Ausnahme dar.

Frage 3

Was versteht man unter bakterieller Translokation?

- A Expression bakterieller Bestandteile an der Außenseite der Zellwand.
- B Produktion von Botenstoffen, die eine Entzündungsreaktion hemmen.
- C Migration von Bakterien oder bakteriellen Bestandteilen vom Darmlumen zum Epithel, mesenterischen Lymphknoten oder anderen extraintestinalen Organen.
- D Eintritt von Bakterien in das Blut über unphysiologische Eintrittsstellen (z. B. offene Wunden).
- E Aktivierung spezifischer T-Zellen durch Bakterien.

Frage 4

Wobei handelt es sich um keinen gängigen Erklärungsansatz, wie Darmmikrobiota zu Veränderungen im ZNS führen können?

- A Aktive Migration ins Hirnparenchym zur Aktivierung von Signalwegen.
- B Aktivierung des Nervus vagus.
- C Neuroimmunologische Signalwege.
- D Mikrobielle Metaboliten.
- E Veränderungen im glutaminergen System.

Frage 5

Welche Aussage zur Interaktion zwischen Mikrobiota und Immunsystem ist *falsch*?

- A Das mikrobielle Wachstum im Darm wird unter anderem durch mukosaassoziierte Th17-Zellen sowie durch die Produktion von IgA kontrolliert.
- B Mikrobiota können die Entwicklung und Funktion lokaler Immunzellen wie Th17- und regulatorischen T-Zellen regulieren.
- C Durch Mikrobiota induzierte T-Zellen können auch an extraintestinalen Organen zu Wirkungen führen.
- D Die Zytokinkonzentrationen im Blut sind abhängig von der mikrobiellen Zusammensetzung im Darm.
- E Interaktionen zwischen Mikrobiota und Immunsystem beschränken sich ausschließlich auf die Darmmukosa.

Frage 6

Welcher der folgenden Zelltypen ist kein bekannter Teil des Immunzellinfiltrats beim Glioblastom?

- A Regulatorische T-Zellen
- B CD4-positive Effektor-T-Zellen
- C Tumorassoziierte Makrophagen
- D Becherzellen
- E CD8-positive Zellen

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 7

Welches der folgenden Stoffwechselprodukte spielt nach aktuellem Stand wahrscheinlich keine Rolle bei einer möglichen Interaktion zwischen Darmmikrobiota und Hirntumoren?

- A Kynurenin
- B Kurzkettige Fettsäuren
- C Indole
- D Noradrenalin
- E Tryptophan

Frage 8

Welche Aussage zu Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) ist richtig?

- A Es handelt sich um Enzyme des Tryptophanstoffwechsels, die bei Hirntumoren möglicherweise eine Funktion bei der Aufrechterhaltung des immunsuppressiven Milieus übernehmen.
- B Es handelt sich um Enzyme, die für eine adäquate Immunantwort unverzichtbar sind.
- C Beide Enzyme werden insbesondere im Darmepithel exprimiert.
- D Durch Hemmung bestimmter Signalwege sind TDO und IDO Teil eines wichtigen Abwehrmechanismus zur Tumorbekämpfung.
- E Es handelt sich um bakterielle Enzyme, die für den Abbau von Serotonin wichtig sind.

Frage 9

Welche Aussage zu Signalwegen beim Glioblastom ist richtig?

- A Anders als bei anderen soliden Tumoren konnten beim Glioblastom kaum relevante Signalwege identifiziert werden.
- B Die geringe Proliferationsrate bei Glioblastomen ist entscheidend für die Resistenz gegen Strahlentherapie.
- C Beim STAT3 bzw. dem JAK/STAT-Signalweg handelt es sich um einen Knotenpunkt der Tumorentwicklung beim Glioblastom, der unter anderem durch Zytokine wie Interleukin 6 induziert werden kann.
- D Es konnten einige Signalwege identifiziert werden, die durch bakterielle Bestandteile aktiviert werden können.
- E NF- κ B spielt bei Hirntumoren praktisch keine Rolle.

Frage 10

Welche Aussage zum mesenchymalen Phänotyp beim Glioblastom ist falsch?

- A Der mesenchymale Phänotyp zeichnet sich durch eine erhöhte Invasivität der Tumorzellen aus.
- B Das Vorliegen eines mesenchymalen Phänotyps ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.
- C Der mesenchymale Phänotyp ist insbesondere durch eine stark herabgesetzte Proliferation der Tumorzellen gekennzeichnet.
- D Die Aktivierung bestimmter Signalwege wie beispielsweise STAT3-abhängiger Mechanismen kann zu einer Transdifferenzierung von einem proneuralen hin zu einem mesenchymalen Phänotyp führen.
- E Der β -Catenin/Wnt-Signalweg spielt eine Rolle bei der Entwicklung des mesenchymalen Phänotyps.