



## „Tumor Therapy by combinatorial targeting of immunosuppressive pathways“

---



Die Biologin Mag. Dr. Christina Lutz-Nicoladoni ist wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Univ.-Klinik für Hämatologie und Onkologie, und forscht am TKFI im Labor für Tumorummunologie zum Thema Immuntherapien.

Neben Chemotherapie und Bestrahlung, die den direkten Angriff auf die Tumorzellen zum Ziel haben, legen Immuntherapien ihren Fokus auf das Immunsystem des Patienten. Dieses funktioniert oft nur eingeschränkt, da Tumore Strategien entwickeln, um die Aktivität der sie bekämpfenden Immunzellen zu hemmen: So werden Rezeptoren, durch die Immunzellen die Krebszellen erkennen würden, herabreguliert, und Moleküle, die die Immunzellen hemmen, verstärkt produziert. Immunologen versuchen nun mit verschiedenen Strategien das dadurch geschwächte Immunsystem wiederzubeleben und die Antwort gegen den Tumor zu stärken. Dazu gehört neben der Impfung mit dendritischen Zellen auch der adoptive Zelltransfer (ACT) sowie die Verabreichung monoklonaler Antikörper (mAB) gegen verschiedene negative Regulatormoleküle an der Zelloberfläche, sogenannte „Imm checkpoints“. Beim ACT werden patienteneigene Immunzellen aus dem Blut oder dem Tumorgewebe isoliert und im Labor so bearbeitet, dass sie die Tumorzellen besser bekämpfen. Der Effekt dieser Therapien wird bislang durch die zuvor erwähnten immunsuppressiven Mechanismen im Tumormilieu limitiert.

Einige dieser Probleme können umgangen werden, wenn für den ACT hyperreaktive Zellen verwendet werden, denen das intrazelluläre Protein Cbl-b, das eine zentrale Rolle in der Aktivierung von T- und NK-Zellen spielt, fehlt. Dadurch sind die transferierten Zellen resistent gegen einige der immunhemmenden Mechanismen des Tumors. In früheren Arbeiten konnte Dr. Lutz-Nicoladoni zeigen, dass der Transfer von CD8<sup>+</sup> T-Zellen, denen Cbl-b fehlt oder in denen es vorübergehend niederreguliert („gesilenced“) ist, in Kombination mit einer Vakzinierung mit dendritischen Zellen eine verstärkte Antitumorantwort bewirkt und in verschiedenen Maustumormodellen zu einem signifikant verlängertem Überleben der Tiere führt.

In diesem von der KH-Tirol geförderten Projekt wird Dr. Lutz-Nicoladoni einen neuen dualen Ansatz untersuchen und den ACT *cblb* niederregulierter CD8<sup>+</sup> T-Zellen mit der Verabreichung mAK gegen die Imm checkpoints CTLA-4, PD-L1, PD-1 oder LAG-3 kombinieren. Diese Rezeptoren sind an verschiedenen Signalwegen in verschiedenen Immunzellen beteiligt und daher synergistisch wirksam. Die Forscherin geht davon aus, dass der kombinatorische Ansatz zur Verbesserung der

Tumorimmuntherapie beiträgt, indem der transiente Effekt des *cblb* -„Silencing“ durch Hemmung weiterer inhibitorischer Signalwege durch die mAK verlängert wird. Auf der anderen Seite wird der Transfer der hyperreaktiven *cblb*-niederregulierten CD8<sup>+</sup> T-Zellen die Effekte der Antikörper-Therapie verstärken, sodass die Dosis der Antikörper gesenkt und Nebenwirkungen gemildert werden können.

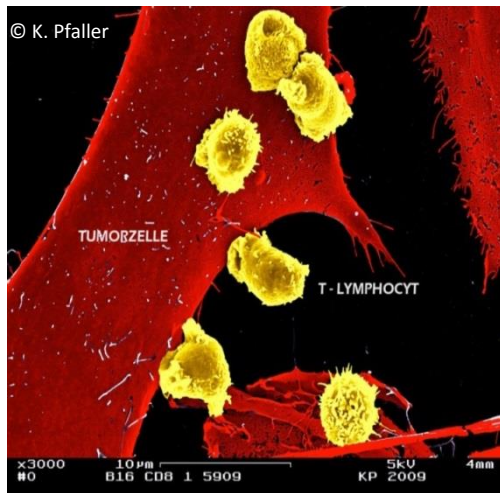


Abb.1. Elektronenmikroskopische Aufnahme von T-Zellen (in gelb), die Melanomzellen (in rot) attackieren.

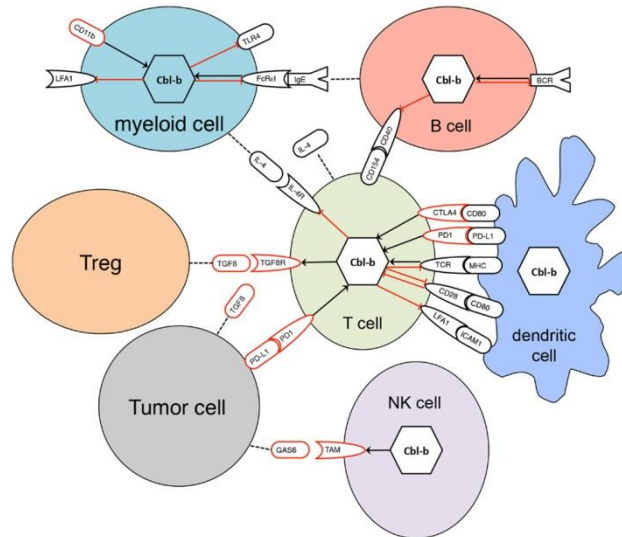


Abb. 2. Das Protein **Cbl-b** spielt eine zentrale Rolle in der Wechselwirkung verschiedener Immunzellen untereinander und mit Tumorzellen [Lutz-Nicoladoni, Wolf, Sopper; 2015].