

ABSCHLUSSBERICHT – DEUTSCH Gamerith G

Der Effekt von löslichen Immun-Checkpoints

Hintergrund: Immune-Checkpoint Inhibitors haben die Therapie von fortgeschrittenen Tumoren grundlegend verändert. Immer noch mangelt es an prädiktiven und prognostischen Biomarkern, um die Patienten herauszufiltern, die von der Immuntherapie profitieren, da die Ansprechraten immer noch sehr niedrig ist. Lösliches PD-L1 (sPD-L1), eine im Plasma vorhandene Form, der die transmembrane Domäne fehlt, hat sich als vielversprechender Biomarker herauskristallisiert. sPD-L1 wird mit einer schlechten Prognose und Wirkungsverlust von Immuntherapien assoziiert. In Vitro Daten zeigen, dass sPD-L1 einen negativen Einfluss auf die Aktivierung von T Zellen hat. Lösliches CD27 (sCD27), ein aktivierender Checkpoint, zeigte eine positive Wirkung auf die Proliferation von T Zellen.

Das Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, den Effekt von löslichen Immun-Checkpoints (sICPs) auf T Zellen herauszufinden und welchen Bedeutung sie bei der Behandlung von Lungenkrebs haben.

Methoden: PBMCs von gesunden Probanden wurden mit BEADs (beladen mit Anti-CD2,-CD3 und CD28) aktiviert und mit verschiedenen sICPs behandelt. Analyse auf Aktivierung und Zytokin Ausschüttung von T Zellen erfolgte an Tag 3 (FACS und ELISA), Tag 6 (FACS) , Tag 14 und 15 (FACS).

Ergebnis: sPD-L1 hemmte signifikant die Produktion von IFN- γ (Tag 15) und TNF- α (Tag 3) und hatte einen negativen Effekt auf die Proliferation (Tag 3) von T Zellen. NSCLC Patienten hatten höhere Plasmawerte, verglichen mit einer gesunden Kontrollkohorte. sCD27 hatte einen positiven Effekt auf die Proliferation auf T Zellen an Tag 6. NSCLC Patienten, die auf eine Therapie mit ICP-Therapie ansprachen, zeigten eine Erhöhung von sCD27 im Therapieverlauf, während Patienten, die einen Progress hatten, eher absanken.

Diskussion und Perspektive: Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen stellten wir die Hypothese auf, dass sICPs nicht nur die Aktivierung/Inhibierung des Immunsystems widerspiegeln, sondern dieses auch beeinflussen.