



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Expression und Funktion der Checkpoint-Inhibitoren PD-1/PD-L1 im kolorektalen Karzinom im Rahmen der Immuntherapie

Autor: Juliane Reichling
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Mikrosatellitenstabile kolorektale Karzinome sprechen schlechter auf die Therapie mit einem PD-1-Antikörper an als mikrosatelliteninstabile kolorektale Karzinome, was insbesondere auf eine verminderte Immunogenität zurückgeführt wird. Da mikrosatelliteninstabile kolorektale Karzinome nur 15 % aller kolorektalen Karzinome ausmachen, ist die Möglichkeit der Therapie mit PD-1-/PD-L1-Checkpointinhibitoren nur einer Minderheit der Patienten zugänglich. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, das Ansprechen von Tumorzellen in mikrosatellitenstabilen kolorektalen Karzinomen auf die Therapie mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab zu erhöhen, indem der Immuncheckpoint PD-L1 durch eine Therapie mit dem PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon und dem Zytokin IFN γ induziert wird. Als Modell zur Umsetzung der Fragestellung diente eine Kokultur aus humanen mikrosatellitenstabilen gastrointestinalen Krebszelllinien und Lymphokin-aktivierten Killerzellen. Zusätzlich wurde der Einfluss von PPAR γ auf die Expression von PD-1 und PD-L1 im Darm von transgen veränderten Mäusen untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde im Kokultur-Modell mit Hilfe eines Viabilitätstests nachgewiesen, dass nach einem Behandlungszeitraum von fünf Tagen die Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Pembrolizumab die Zellen mehr schädigte als die alleinige Behandlung mit dem Immuncheckpointinhibitor. Anhand desselben Modells zeigte sich auf Proteinebene eine statistisch nicht signifikant höhere PD-L1-Expression in den Proben, die mit IFN γ stimuliert wurden, als in den Ansätzen, die kein IFN γ erhalten hatten. Auf Ebene der Proteinexpression kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht sicher abgeleitet werden, ob PD-L1 durch eine Behandlung mit Rosiglitazon beeinflusst wird. In den *KRASG12V*-mutierten Mausmodellen zeigte sich eine Erhöhung der PD-L1-Expression bei den Tieren, die mit Rosiglitazon behandelt worden waren im Vergleich zur Wildtypkohorte. Aufgrund der statistischen Analyse lässt sich jedoch nicht sicher sagen, ob der Effekt nicht nur durch die *KRASG12V*-Mutation bedingt war.

Die im Zuge der vorliegenden Dissertation gewonnenen Einblicke leisten einen wichtigen Beitrag zur Entschlüsselung der primären Resistenz mikrosatellitenstabiler kolorektaler Karzinome gegen PD-1/PD-L1-Checkpointinhibitoren. Im Gesamtkontext dieser Dissertation bleibt jedoch zu beachten, dass die Resistenzmechanismen gegen PD-1/PD-L1-Checkpointinhibitoren vielfältig sind.