



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

**Wirkung von Immuntherapien an Organoiden aus Patienten mit
Mikrosatelliten-stabilem kolorektalen Karzinom**

Autor: Veronika Hauber

Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik

Doktorvater: Prof. Dr. M. Ebert

Immuntherapien mit Antikörpern gegen Immun-Checkpoint-Moleküle wie PD1/PDL1, auch Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) genannt, erbrachten erhebliche Fortschritte in der Therapie verschiedener Tumoren einschließlich des kolorektalen Karzinoms (CRC). Diese Antikörper unterbinden die tumorinduzierte Inhibition von Immunzellen und steigern auf diese Weise die patienteneigene Tumorabwehr des Immunsystems. Mit dem Einsatz von ICI konnte in der Subgruppe von Patienten mit metastasierten Mikrosatelliten-instabilen (MSI) Tumoren eine langfristige Remission erreicht werden. Ein Großteil der Patienten mit CRC, jene mit Mikrosatelliten-stabilen (MSS) Tumoren, spricht jedoch kaum auf die klinisch eingesetzten ICI an. Die Erforschung zugrundeliegender Resistenzmechanismen sowie alternativer und ergänzender Behandlungsansätze, um das Ansprechen der Patienten mit MSS-CRC auf Immuntherapien zu verbessern ist daher von großer Relevanz.

Ziel dieser Arbeit war es, ein *in vitro*-Modellsystem zu entwickeln, an dem die Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem sowie die Wirksamkeit immuntherapeutischer Ansätze untersucht werden können. Dazu wurden Tumororganoiden (*patient derived organoids*, PDOs) aus Patienten mit MSS-CRC etabliert und mit allogenen Lymphokin-aktivierten Killerzellen (LAKs) co-kultiviert. An diesen Immun-Organoiden (*patient derived immune organoids*, PDIOs) wurde die Wirkung von Immuntherapien mit ICI getestet. Weiterhin wurde untersucht, ob die Zugabe von Substanzen, welche die PDL1-Expression der Tumoren und somit deren Erkennung durch das Immunsystem mutmaßlich erhöhen, zu einer verbesserten Wirksamkeit von Immuntherapien mit ICI führen.

Anhand des Modellsystems konnte gezeigt werden, dass die Co-Kultivierung mit LAKs die Zellproliferation und die Zellviabilität in PDIOs einzelner Patienten reduzierten. Dieser Effekt konnte durch Behandlung der PDIOs mit ICI gegen PD1 (Pembrolizumab) nur gering verstärkt werden, was im Einklang mit dem schlechten klinischen Ansprechen von Patienten mit MSS-CRC steht. Eine kombinierte Behandlung mit Substanzen (IFN γ und Rosiglitazone), die über eine Induktion der PDL1-Expression zu einer mutmaßlich verbesserten Angreifbarkeit des Tumors durch die Immunzellen führen, erbrachte keine signifikante Verbesserung der Wirkung von Immuntherapien mit ICI gegen PD1. In den durchgeführten Untersuchungen fielen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Behandlungseffekte auf, jedoch sind determinierende Patientenmerkmale bisher unbekannt.

Das hier etablierte *in vitro* Tumormodell kann nun für weiterführende translationale Studien genutzt werden, z.B. um die Wirksamkeit von Immuntherapien gegen neuartige Immun-Checkpoint-Moleküle jenseits von PD1 für die patientenspezifische Behandlung des MSS-CRC zu untersuchen, prädiktive Patientenmerkmale für die Wirksamkeit von Tumortheraeutika zu identifizieren und neuen Wegen der personalisierten Tumorthherapie den Weg zu bereiten.