



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

**Immunmonitoring bei Melanompatienten unter Immuntherapie mit
Checkpoint-Inhibitoren und Ultra-Niedrig-Dosis Paclitaxel**

Autor: Dong-Ho Mun
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. J. Utikal

Das maligne Melanom der Haut ist ein aggressiver Tumor mit einer hohen Metastasierungsrate, der von Melanozyten ausgeht. Etablierte systemische Chemotherapien wie Paclitaxel bzw. Kombinationen als Chemotherapien kommen heutzutage nur noch sehr selten zum Beispiel bei Therapieversagen und späteren Therapielinien oder bei Unverträglichkeiten der zielgerichteten Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren und den Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Einsatz. In einem präklinischen Melanom-Mausmodell konnte Paclitaxel in einer reduzierten Dosierung eine Verringerung der immunsuppressiven Myeloiden Suppressorzellen (MDSC) im Tumormikromilieu bewirken, was auf eine wichtige Funktion als Chemoimmunomodulator hinweist. Das Ziel der zugrundeliegenden Arbeit war die Bewertung von immunmodulierenden Effekten einer palliativen Behandlung mit ultraniedrigdosierten Paclitaxel in einer Proof-of-Principle Studie bei neun Patient*innen mit metastasierten Melanom (AJCC-Stadium IV) mittels Immunmonitoring. Neben dem klinischen Verlauf wurden etablierte Tumormarker, Zellen des Differentialblutbildes, MDSC und T-Zellen im Blut und Tumorgewebe und deren Dynamik unter Therapie analysiert. Zusammenfassend zeigte Paclitaxel in einer nicht-zytotoxischen, ultraniedrigen Dosierung bei Patient*innen mit metastasiertem Melanom im AJCC Stadium IV eine klinisch relevante Wirksamkeit und bestätigte das klinische Potential dieses Wirkstoffes. Zugleich wurde die Studienmedikation gut vertragen und zeigte insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil. Zudem konnte bei einzelnen Patient*innen ein möglicher positiver Effekt von ultra-niedrigdosierten Paclitaxel auf nachfolgende PD-1-Inhibition beobachtet werden. Diese Erkenntnisse können eine Grundlage für zukünftige Studien bilden, in welchen die Kombination von Standardchemotherapeutika und geeigneten Immuntherapien zum Einsatz kommen, um die Antitumor-Immunität zu verstärken. Auch die Analyse der MDSC und T-Zellen und Tumormarkern als prädiktive Marker ergab interessante Hinweise auf Mechanismen und Muster von Therapieansprechen und Resistenz.