

Zusammenfassung

Marius Georg Schwab

Dr. med.

Development of a novel method for adjuvant immunotherapy of primary resectable pancreatic ductal adenocarcinoma

Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Prof. Dr. Rienk Offringa

Das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse ist eine schwere und meist tödliche Erkrankung. Die einzige kurative Behandlung ist die Resektion, die jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose möglich ist. Selbst in diesem Fall ist die Prognose schlecht, da die Rezidivrate hoch ist. Die derzeitigen adjuvanten Chemotherapien können das weitere Fortschreiten des Tumors nicht aufhalten. Personalisierte Immuntherapien, wie z. B. Impfstoffe, bieten eine vielversprechende Alternative für eine wirksame adjuvante Behandlung. Die vorhandenen tumorreaktiven Lymphozyten werden in der Mikroumgebung des Bauchspeicheldrüsenkrebs durch immunsuppressive Zellpopulationen unterdrückt. Die Aktivierung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten erfordert die Identifizierung spezifischer Neo-Epitope und die Validierung passender T-Zell-Rezeptoren in Reaktivitätstests. In dieser Studie wurden zwei Arbeitsabläufe für die Verarbeitung von Bauchspeicheldrüsentumorgewebe bewertet: ein Arbeitsablauf für die Mutanomanalyse zur Gewinnung und Bestimmung von Neo-Epitopen und ein Arbeitsablauf für T-Zellen und deren Rezeptoren. In diesen werden Tumorzellen und tumorinfiltrierende Lymphozyten isoliert, da sie in der fibrotischen Tumormikroumgebung des Bauchspeicheldrüsenkrebs stark verdünnt sind. Die Verwendung von magnetischen Säulen und Markern zur Zellseparation führte zu erheblichen Zellverlusten und einer unzureichenden Qualität des isolierten genomischen Materials. Stattdessen wurde die alternative Strategie der Aufteilung der Tumorprobe in einen Teil für die histologisch überwachte Gewebeentnahme für die Mutanomanalyse eingeführt, bei der die Isolierung von Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure von Tumorzellen aus Gewebefragmenten durchgeführt wurde. Falls erforderlich, konnten Gewebe mit geringem Tumorzellgehalt durch Makrodissektion angereichert werden. Zur Qualitätskontrolle wurden die feingeweblichen Schnitte pathologisch begutachtet.

Der andere Teil der Tumorprobe wurde für die fluoreszenzaktivierte Zellsortierung von CD3+ T-Zellen und die Etablierung eines vom Patienten stammenden Mausmodells durch Transplantation von Tumorstücken oder durch Injektion nach enzymatisch-mechanischer Dissoziation verwendet. Die optimierten Arbeitsabläufe erleichterten weitere Studien zur Kartierung tumorreaktiver Tumor-infiltrierender Lymphozyten, die für die Entwicklung personalisierter Immuntherapiestrategien für Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs genutzt werden können.