

Rebecca Birgit Rothenheber  
Dr. med.

## **The Role of Immunotherapy and Stem Cell Growth Factor in the Tumor Microenvironment of Ovarian Cancer: Modulation through Innovative Bispecific Antibodies in Explant Culture**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Niels Halama

Das Ovarialkarzinom ist eine der häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen Deutschlands. Aufgrund der zumeist späten Diagnosestellung und der limitierten Therapieoptionen ist es mit einer schlechten Prognose assoziiert. Gerade aufgrund der Vielzahl der tumorinfiltrierenden Immunzellen sowie der inflammatorischen Pathogenese des Ovarialkarzinoms, könnten immuntherapeutische Ansätze dabei helfen, diesen unerfüllten medizinischen Bedarf zu überwinden. Deshalb zielt diese Arbeit darauf ab, das lokale Tumormikromilieu besser zu verstehen und dieses mit zwei bispezifischen Antikörpern zu modulieren. Dabei sollen die Rolle und Herkunft des Stammzellwachstumsfaktors als eines der dominierenden Zytokine besonders hervorgehoben werden. Dafür werden Explantat-Kultur, Immunhistochemie, Immunassays 50 verschiedener Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren, Doppelfärbung mittels Immunhistochemie und In-Situ-Hybridisierung sowie Co-Immunpräzipitation verwendet.

Nach der Behandlung des Ovarialkarzinomgewebes mit dem bispezifischen CD3xEpCAM Antikörper ist eine signifikante Zunahme an CD3- und CD8-positiven T-Zellen gegenüber dem unbehandelten, kultivierten Gewebe zu beobachten. Unter anderem nehmen sowohl die Konzentration der als TH1-klassifizierten Zytokine IL-1 $\alpha$  und IL-12p70, als auch der TH2-assoziierten Zytokine IL-4 und IL-13 signifikant zu. Zudem kommt es insbesondere zu einer Zunahme von chemotaktischen Zytokinen. Das Tumormikromilieu scheint somit gezielt modulierbar zu sein, ohne jedoch ein klassisches Muster der Immunantwort, entsprechend dem aktuellen Stand der Forschung, zu zeigen.

Der bispezifische CMV/HLA-A2xEpCAM Antikörper führt beim in der Explantat-Kultur behandelten Gewebe ebenso zu einer Zunahme an CD3- und CD8-positiven T-Zellen. Erstaunlicherweise kam es zu keiner signifikanten Änderung der Zytokine durch die Behandlung, sodass eventuell ein direkter stimulierender Effekt des Antikörpers angenommen werden kann.

Einer der vorherrschenden Zytokine in der Tumormikroumgebung des epithelialen Ovarialkarzinoms ist der Stammzellwachstumsfaktor. Bemerkenswert ist, dass die Konzentration dessen durch die Anwendung beider bispezifischer Antikörper reduziert wurde. Hier bleibt seine Rolle jedoch noch ungeklärt. Es konnte gezeigt werden, dass der Stammzellwachstumsfaktor beim Ovarialkarzinom in den reichlich vorhandenen Zellen der monozytären Zellreihe, CD14, CD68 und CD163, exprimiert wird. Darüber hinaus konnten auch andere Zellen des peritumorösen Bindegewebes als mögliche Quelle dargestellt werden, deren Identifizierung im Rahmen dieser Arbeit unklar bleibt. Weiterhin unterstreicht die gefundene Protein-Protein-Interaktion des Stammzellwachstumsfaktors mit dem Hepatozyten-Wachstumsfaktor seine immunmodulatorischen Effekte, die möglicherweise für seine Tumorwachstum und -metastasierung fördernden Fähigkeiten in anderen Karzinomentitäten ausschlaggebend sind.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Explantat-Kultur ein geeignetes Modell ist, um das Tumormikromilieu besser zu verstehen und den Effekt möglicher Medikamente präklinisch zu erforschen. Immuntherapeutische Ansätze beim Ovarialkarzinom sollten weiter erforscht werden und der Stammzellwachstumsfaktor aufgrund seiner hohen Konzentrationen gegenüber gesundem Ovarialgewebe und seinen immunmodulatorischen Eigenschaften besonders fokussiert werden.