

Immunsignaturen zur Prognose klinisch relevanter Reaktionen auf Immuntherapien

Graham Pawelec

Wissenschaftliche Grundlagen

Das körpereigene Immunsystem ist in der Lage, Krebs als fremd zu erkennen und zu vernichten. Doch führt die Entwicklung von Krebsvarianten innerhalb des Körpers über viele Jahre oder Jahrzehnte oft zu Immuntoleranz, so dass das Immunsystem nicht vor dem Ausbreiten der Krankheit schützen kann. Man weiß sehr wohl, dass eine therapeutische Impfung mit Krebsantigenen die Immunantworten gegen Tumoren reaktivieren kann, doch nur eine Minderheit von Patienten zeigt in klinischen Versuchen auch eine klinisch zufriedenstellende Reaktion. Unterschiedliche Wege der Impfung und die Kombination von Immunmodulatoren in multimodalen Therapien können zu unterschiedlichen Reaktionsraten in unterschiedlichen Patienten führen. Es erwies sich als schwierig, im Voraus zu sagen, welche Patienten auf welche Therapie reagieren würden. Wenn wir herausfinden, welche Immunparameter mit klinisch relevanten Reaktionen assoziiert sind, können wir die Mechanismen erfolgreicher Antitumorreaktionen besser verstehen, was uns helfen würde, die passende, optimale Behandlung für den jeweiligen Patienten zu finden.

Ziele

Wir analysieren gleichzeitig mehrere Immunparameter des jeweiligen Patienten und erstellen eine patientenspezifische „Immunsignatur“, die vorhersagt, wie gut ein Patient auf die folgende Therapie ansprechen wird. Mit der Zeit verstehen wir immer besser, warum bestimmte Immuntherapien in einigen Patienten wirken, in anderen jedoch nicht. So können jene Patienten ausgesucht werden, die am wahrscheinlichsten von einer speziellen Therapie profitieren.

Strategie

Wir analysieren Blutproben von Patienten vor Therapie und bringen die Ergebnisse der Analysen in Zusammenhang mit den späteren klinischen Reaktionen. Die Patienten in unserem Projekt haben Melanome, Nieren- oder Brustkrebs und werden mit unterschiedlichen Immuntherapien behandelt. Wir erstellen patientenspezifische „Immunsignaturen“, die den Zustand des Immunsystems der jeweiligen

Person reflektieren. Immunsignaturen bestehen aus mehreren Parametern: Unter anderem wird bestimmt, welche Arten von Immunzellen im Blut vorhanden sind, und wie funktionsfähig diese sind. Mit Hilfe der Immunsignaturen wollen wir Reaktionen auf Immuntherapien prognostizieren und die am besten geeignete Therapie individuell für jeden einzelnen Patienten aussuchen.

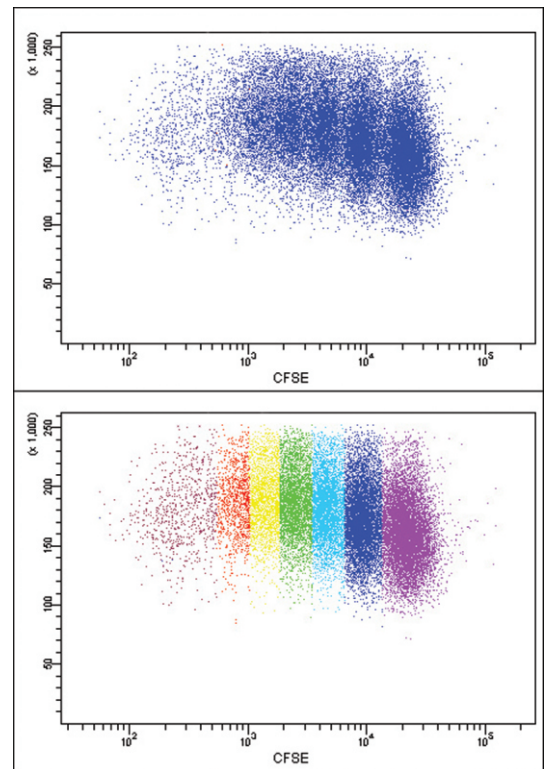


Fig. 1: Flow Cytometry: CFSE based Proliferation assay

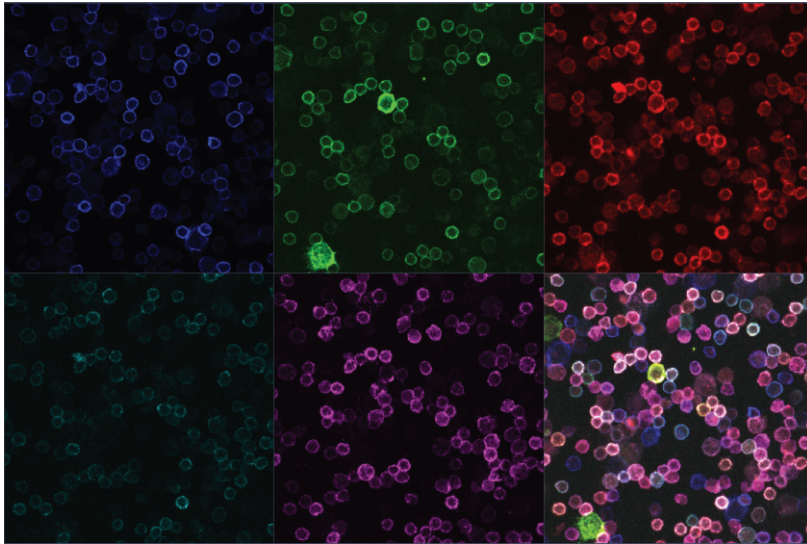


Fig. 2: Fluorescent microscopy of immune cells in peripheral blood.

Immune signatures predicting clinically-relevant responses to immunotherapy

Identifying immune parameters distinguishing between patients who respond well to immunotherapy and those who do not will assist in developing improved protocols and patient selection for clinical trials. This project aims to identify and validate robust immune biomarkers predicting therapeutic responses. On the basis of our preliminary results in prostate cancer, we are investigating correlations between pre-vaccination subsets of circulating immune cells, especially Th17 cells, and clinical outcome. We are currently determining whether this approach is also informative in melanoma, breast and renal cancer trials, and are studying immune signatures prior to, during and after different immunotherapy procedures (both in Tübingen patients and those from international collaborations). Using 17-colour flow cytometry, in addition to Th17 cells, we are analysing suppressor regulatory T-cells (Tregs), the presence of naïve and memory cells, as well as the overall and tumour antigen-specific proliferative, cytotoxic and cytokine-production repertoire of cancer patient's T-cells ("T-cell polyfunctionality"), and telomere length. These parameters are compared with age- and gender-matched healthy controls and correlated with clinical outcome of patients under immunotherapy. We are elucidating the mechanism(s) by which Th17 cells might hamper the induction of an efficient antitumor immune response

elicited by a vaccine. These results will help us to understand and to predict clinically-relevant outcomes, to improve active immuno-therapy protocols, and to better match patients to immunotherapies most likely to succeed.

Projektleitung

Prof. Dr. Graham Pawelec
Dr. Evelyn Derhovanessian

Eberhard Karls Universität Tübingen
Medizinische Klinik II
Waldhörnle Strasse 22
72072 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 82805
Fax: 0049/(0)7071/29 4677

graham.pawelec@uni-tuebingen.de
evelyna.derhovanessian@klinikum.uni-tuebingen.de

www.medizin.uni-tuebingen.de/transplant-immu/index.html

