

## **Projet “Immunologie des tumeurs cérébrales“**

Das übergeordnete Ziel dieses Projekts bestand darin, eine tiefgreifende Analyse von Glioblastomzellen durchzuführen, um diese auf ihre potentielle Empfindlichkeit - oder Resistenz - gegenüber einer Immuntherapie zu untersuchen. Bei diesen Zellen handelt es sich entweder um langfristig entstandene Glioblastom-Zelllinien (LN18, U87, U251, SB28) oder um kurzfristig entstandene Zelllinien, die aus Tumorbiopsien von Patienten stammen, die für eine Teilnahme an klinischen Immuntherapie-Studien in Genf in Frage kommen (Ge835, Ge904).

Wie bereits berichtet, zeigen verschiedene Glioblastom-Zelllinien eine sehr unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber der Abtötung durch verschiedene Mediatoren, einschließlich des immunzytotoxischen Moleküls Fas ligand (FasL), sowie verschiedener chemotherapeutischer Verbindungen.

Diese Beobachtungen stimmen mit der Glioblastom Heterogenität zwischen Patienten überein und müssen bei zukünftigen personalisierten Therapien unbedingt berücksichtigt werden. Obwohl unsere anfänglichen Studien in vitro durchgeführt wurden, haben wir uns den in vivo Bedingungen angenähert, indem wir viele Reaktionen unter Bedingungen, die in vivo auftreten, wie beispielsweise eine begrenzte Sauerstoffverfügbarkeit (Hypoxie), analysiert haben.

Durch metabolische Analysen von Glioblastomzellen (einschließlich dem Sauerstoffverbrauch und der Lebensfähigkeit) konnten wir verschiedene Metabolismusprofile identifizieren, die mit dem Medikament Metformin, einem für Menschen zugelassenen Medikament gegen Diabetes, das derzeit bezüglich der Krebstherapie untersucht wird, moduliert werden

könnten. Wir identifizieren jetzt den Mutationsstatus in unseren Glioblastom-Zelllinien, um festzustellen, ob bestimmte Mutationen die funktionellen Reaktionen beeinflussen, die wir sehen.

Das angestrebte Ziel aller unserer Studien ist die Untersuchung der Eigenschaften und Mechanismen von Glioblastomen, die sich auf die Therapiereaktivität auswirken. Angesichts der Erfahrungen im Labor und in der klinischen Onkologieforschung in Genf liegt der Schwerpunkt auf der Immuntherapie. Dies ist ein sich so schnell entwickelndes Gebiet, sodass vorklinische Ansätze mit neuen klinischen Möglichkeiten einhergehen müssen.

Eine der dringendsten klinischen Fragen in der Glioblastom-Immuntherapie ist, wie die therapeutische Kraft der Immun-Checkpoint-Blockade auf der Basis von Immuntherapien genutzt werden kann. Daher haben wir neben den zuvor beschriebenen In-vitro-Experimenten auch daran gearbeitet, bessere vorklinische Modelle für die Immuntherapie zu entwickeln. Frühe klinische Daten zur Blockade des Immun-Checkpoints beim menschlichen Glioblastom deuteten bei den meisten Patienten auf eine Therapieresistenz hin, was im Gegensatz zu vorklinischen Ergebnissen einiger Modellen stand.

Wir nutzten daher die SB28-Glioblastom-Zelllinie (Ursprung: murine), die wir während des gesamten Projekts untersucht haben und verglichen die Mutationslast dieses Tumors mit dem menschlichen Glioblastom und dem am häufigsten verwendeten Mausmodell (GL261), die vorklinische Daten für die ersten klinischen Studien bei Glioblastomen mit diesem Ansatz lieferten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass SB28 die geringe Mutationslast und die geringe Immunogenität des menschlichen Glioblastoms zusammenfasst und vor allem in vivo eine Resistenz gegen die Immun-Checkpoint-Blockade-Therapie zeigt, während das stärker mutierte GL261 auf die Therapie anspricht. Diese Ergebnisse wurden nun veröffentlicht (Genoud et al., *Oncoimmunology*, 2018; 7 (12): e1501137.doi: 10.1080 / 2162402X.2018.1501137, Veröffentlichung im Anhang).

Insgesamt hat die Finanzierung dieses Projekts durch die *Association Frédéric Fellay* Fortschritte in zwei Bereichen ermöglicht. Erstens hat es die Sinnlosigkeit der Immun-Checkpoint-Blockade als Monotherapie für die Mehrzahl der Glioblastom-Patienten herausgestellt. Dies hat den Entwurf einer neuen klinischen Studie begleitet, die in Genf beginnt und die Immun-Checkpoint-Blockade nicht allein verwendet, sondern mit einer Impfung (IMA950-106) kombiniert. Zweitens haben unsere Studien gezeigt, dass der endgültige Erfolg oder Misserfolg der Glioblastomtherapie an der Tumorstelle mit ihrer ganz bestimmten (und feindlichen) Mikroumgebung auftritt. Zukünftige Verbesserungen in der Glioblastomtherapie müssen daher die lokalen Faktoren (einschließlich Hypoxie) identifizieren, welche die Erfolgsrate unserer derzeit untersuchten Behandlungen begrenzen.