



### Preisträger Amgen/SAKK Research Grant 2013

Prof. Dr. Alfred Zippelius, Medizinische Onkologie, Department für Innere Medizin, Universitätsspital Basel

Dr. Philipp Müller, Laboratory Cancer Immunology + Biology, Department Biomedizin, Universitätsspital Basel

#### **Dissecting the Immuno-modulatory Capacities of Microtubule-Blocking Agents in Cancer Patients and Murine Tumor Models – a Novel Mechanism of Action for T-DM1**

Das Immunsystem spielt bei der Entstehung, beziehungsweise der Bekämpfung, von Krebserkrankungen eine wichtige Rolle. Kürzlich publizierte positive Resultate von klinischen Studien zu therapeutischen Antikörpern, die sog. Check-point Inhibitoren wie CTLA-4 und PD1 blockieren und somit gezielt die Anti-Tumor Immunantwort stärken, lassen der immunologischen Krebstherapie eine neue Bedeutung zukommen. Interessanterweise scheint Chemotherapie diese Immunantwort nicht, wie allgemein gedacht, zu hemmen, sondern häufig sogar günstig zu beeinflussen. Somit könnte die Kombination von Immuntherapie mit bestimmten Chemotherapeutika, in der Zukunft, eine sehr vielversprechende Therapieoption darstellen. Mittels sog. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) gelingt es dabei, potente Chemotherapeutika bei deutlich verbessertem therapeutischem Index effizient an den Tumor zu bringen. Wir konnten zeigen, dass bestimmte Chemotherapeutika, sog. Maytansinoide aus der Familie der Mikrotubulus-Inhibitoren, in der Lage sind, professionelle antigenpräsentierende Zellen, sogenannte dendritische Zellen (DCs) zu aktivieren. Trastuzumab emtansine (T-DM1) ist dabei ein ADC aus Trastuzumab und dem Maytansinoid DM1, das zur Behandlung des HER2 positiven Mammakarzinoms eingesetzt wird. In diesem Projekt werden wir die Rolle von Maytansinoiden bzw. T-DM1 auf das Immunsystem genauer untersuchen. So möchten wir mit Unterstützung dieses Antrages den immunologischen Wirkmechanismus von T-DM1, insbesondere in der Kombination mit Immuntherapie, aufdecken. Darüberhinaus werden wir periphere Blutproben von Patienten, die im Rahmen eines HER2 positiven Mammakarzinoms mit T-DM1 behandelt werden, sammeln und diese auf die Aktivierung der zellulären Immunantwort nach Gabe von T-DM1 untersuchen.

### **Bedeutung für die Patienten**

Mit dieser Forschung soll ein wichtiger Beitrag geleistet werden zu unserem Verständnis, wie bestimmte Chemotherapeutika, in diesem Fall, Mikrotubulus-Inhibitoren, die zelluläre Immunantwort gegen den eigenen Tumor beeinflussen können. Das übergeordnete Ziel ist hierbei, Synergien in der Kombination mit Immuntherapien zu definieren, um somit für Patienten neue und effizientere onkologische Therapieoptionen zu eröffnen.