



Dr. Phyllis Fung-Yi Cheung,
Brückeninstitut für Experimentelle Tumorthera-
pie & Abteilung für Translationale Onkologie
Solider Tumore, Universitätsklinikum Essen,
Essen.

7 Fragen an

Dr. Phyllis Fung-Yi Cheung

Gewinnerin des AIO Wissenschaftspreises 2022

Akademischer Werdegang

- BSc im Fachbereich Biochemie; PhD im Fachbereich Chemische Pathologie (Forschungsschwerpunkt: Pathogenese entzündlicher Erkrankungen), The Chinese University of Hong Kong, Hongkong
- Postdoktorandin am Fachbereich Chirurgie (Forschungsschwerpunkt: Krebsimmunologie), University of Hong Kong, Hongkong
- Leitende Wissenschaftlerin am Bridge Institute of Experimental Tumor Therapy (BIT), Abteilung für translationale Onkologie solider Tumore (DKTK/DKFZ-Partnerstandort Essen), Westdeutsches Krebszentrum, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Forschungsschwerpunkte

- Räumliche und zeitliche Heterogenität des Tumor-Mikroumfelds bei soliden Tumoren
- Identifizierung potenzieller therapeutischer Ziele zur Beeinflussung der Medikamentenresistenz

Dr. Cheung, könnten Sie uns bitte eine kurze Zusammenfassung der Arbeit geben, für die Sie 2022 den AIO Wissenschaftspreis erhalten haben?

Dr. Phyllis Fung-Yi Cheung: Das Verständnis der von Tumoren ausgenutzten Mechanismen ist entscheidend, um der Immunumgehung zu begegnen. In der Studie haben wir an menschlichen PDAC-Kohorten gezeigt, dass eine hohe Tumorexpression von PGRN eine schlechte Überlebensprognose vorhersagte und negativ mit der CD8-Infiltration assoziiert war. Wichtig ist, dass die In-vivo-Blockade von PGRN mit einem Antikörper in einem spontanen endogenen PDAC-Mausmodell das Tumorwachstum deutlich verlangsamte und die MHC-I-Expression sowie die antitumorale zytotoxische Reaktion wiederherstellte. Weitere mechanistische Studien zeigten, dass die Blockade von PGRN die MHC-I-Expression durch die Hemmung lysosomaler Aktivität und den Abbau von Autophagosomen wiederherstellt. Unsere Ergebnisse identifizierten daher einen neuen potenziellen Schlüsselmechanismus, den Tumorzellen zur Immunumgehung beim PDAC nutzen.

Könnten Sie näher auf die klinische Relevanz dieses Befundes und seine Implikationen für die tägliche klinische Praxis eingehen?

Dr. Cheung: Wir haben gezeigt, dass PGRN einerseits die M2-Polarisation förderte, um eine Immunsuppression zu induzieren, andererseits aber auch den Tumorzellen immunumgehungsfähige Eigenschaften verleiht, um sich einem zytotoxischen Angriff zu entziehen. Insgesamt ermöglicht die Expression von PGRN den Tumorzellen, den antitumoralen Immunreakti-

onen während der Tumorentwicklung zu entkommen. Eine hohe Tumorexpression von PGRN deutet daher auf die Aggressivität der Tumoren hin, die zur Resistenz gegen therapeutische Interventionen beitragen könnte.

Bemerkenswert ist, dass PGRN ein sekretorisches Protein ist, das im Blut der Patienten gemessen werden kann. Wir haben zuvor bei anderen soliden Tumoren gezeigt, dass der lösliche PGRN-Spiegel mit dem Gewebeprofil von PGRN korreliert. Daher könnte der lösliche PGRN-Spiegel potenziell als diagnostischer und prognostischer Marker für PDAC-Patienten dienen.

Die Multiplex-Immunhistochemie-Analyse in Ihrer Forschung zeigte eine geringe Expression von MHC-Klasse-I und fehlende Infiltration von CD8+ T-Zellen in PGRN-hohen Tumoren. Wie signifikant sind diese Erkenntnisse für das Verständnis der Mechanismen der Immunumgehung beim PDAC?

Dr. Cheung: Die Multiplex-Gewebebildung und die räumliche Analyse ermöglichen es uns, nicht nur die Quantifizierung der Tumor- und Stromakomponenten zu verstehen, sondern auch die Zelllokalisierung und insbesondere die zellulären Interaktionen innerhalb des Tumormikroumfelds. Die von uns in dieser Studie eingesetzte Multiplex-Bildanalyse ermöglichte es uns, die herunterregulation von MHC I auf PGRN+ Tumorzellen genau zu identifizieren, was dazu führte, dass CD8+ T-Zellen aus ihrer Umgebung ausgeschlossen wurden. Dies liefert wichtige Informationen über die biologischen Funktionen bestimmter aggressiver Tumorsubpopulationen, was insbesondere bei der Analyse pathologischer Mechanismen in hochgradig heterogenen Tumoren wie dem PDAC von Bedeutung ist.

Wie könnten die Ergebnisse zukünftige therapeutische Strategien lenken?

Dr. Cheung: Therapeutische Resistenz wird nicht nur durch zellautonome genetische Veränderungen oder epigenetische Modifikationen von Tumorzellen kontrolliert, sondern auch durch Komponenten des Tumormikroumfelds in einer nicht zellautonomen Weise. Unsere Ergebnisse, die die tumorintrinsic und extrinsischen Rollen von PGRN genau aufzeigen, weisen darauf hin, wie wichtig es ist, nicht nur die therapeutischen Effekte auf Tumorzellen, sondern auch auf die Interaktion zwischen Tumorzellen und dem Mikroumfeld zu untersuchen. Daher ist ein Verständnis der Heterogenität von Tumor und Mikroumfeld in räumlichem und zeitlichem Kontext entscheidend für die Identifizierung von Resistenzfaktoren, die aus einer Verzweigungs-Evolution resultieren.

Gibt es Herausforderungen oder potenzielle Einschränkungen im Zusammenhang mit diesem Ansatz, die berücksichtigt werden müssen?

Dr. Cheung: Wir haben in der Studie gezeigt, dass die In-vivo-Blockade von PGRN den Beginn und das Fortschreiten von Tumoren verzögerte, was zumindest teilweise auf die Hemmung des Autophagolysosom-Wegs zurückzuführen war. Es sollte jedoch beachtet werden, dass aufgrund der hohen Inter- und Intra-Tumoralen Heterogenität im räumlichen und zeitlichen Kontext, die häufig beim PDAC beobachtet wird, die meisten aktuellen Mausmodellssysteme nicht die komplexen menschlichen Reaktionsmuster widerspiegeln und daher den transla-

tionellen Wert der Studien beeinträchtigen. Erfolgreiche therapeutische Studien erfordern tiefgreifende mechanistische Einblicke und somit prädiktive präklinische Modelle, die die Eigenschaften menschlicher Erkrankungen widerspiegeln und die Reaktionen auf jeden Störungsansatz genau wiedergeben. In dieser Hinsicht wäre ein gutes präklinisches Modell und eine Plattform, die es uns ermöglicht, therapeutische Reaktionen in Tumormodellen mit heterogenem Tumormikroumfeld longitudinal zu bewerten, äußerst wünschenswert.

Ausblickend, welche kommenden Entwicklungen oder Forschungsrichtungen können Sie sich basierend auf den Ergebnissen Ihrer Studie vorstellen?

Dr. Cheung: Kürzlich wurde bewiesen, dass die Chemotherapie zwar den immunogenen Zelltod in Tumorzellen induzieren könnte, die potenzielle Zytotoxizität jedoch aufgrund der immunumgehungsfähigen Eigenschaften von PDAC-Zellen nicht effektiv induziert werden könnte. Angesichts des starken immunmodulatorischen Effekts von PGRN+ Tumorzellen untersuchen wir derzeit die dynamischen Veränderungen der PGRN-Expression nach der Chemotherapie, wobei wir uns darauf konzentrieren, wie diese Zellen mit dem Immunumfeld interagieren und letztendlich zur Entwicklung von Chemoresistenzen beitragen.

Unser Team hat kürzlich einen Ansatz für die sequenzielle Biopsieentnahme in orthotopen präklinischen Mausmodellen des Bauchspeicheldrüsenkrebses etabliert, der eine längsverlaufende Bewertung der therapeutischen Reaktionen in Tumormodellen mit stark heterogenen Phänotypen des Tumormikroumfelds ermöglicht. Zusammen mit multiomischer räumlicher Analyse wird dieser Ansatz ein umfassenderes Verständnis der Zell-zu-Zell-Variationen innerhalb und zwischen einzelnen Tumoren liefern, was es uns ermöglichen wird, den durch PGRN gesteuerten Mechanismus der therapeutischen Reaktion und Resistenz zu identifizieren.

Gibt es spezifische Bereiche oder Fragen, von denen Sie glauben, dass sie weiter untersucht werden sollten, um unser Verständnis der Immunumgehung beim PDAC und ihrer potenziellen therapeutischen Ansätze weiter voranzutreiben?

Dr. Cheung: Aufgrund der geringen mutationalen Belastung sind die Neoantigen-Niveaus beim PDAC relativ niedrig, was auch von Tumorzellen häufig ausgenutzt wird, um der Erkennung und Eliminierung durch zytotoxische T-Zellen beim PDAC zu entgehen. In Anbetracht dessen haben wir ein spontanes PDAC-Mausmodell mit induzierbarer Expression von LCMV-Glykoprotein 33 als definiertes Antigen verwendet, um mechanistisch die Auswirkungen der PGRN-Blockade auf die Wiederherstellung der Tumorimmunogenität und der tumorantigen-spezifischen Zytotoxizität zu untersuchen. In klinischen Situationen ist es jedoch entscheidend, dass wir nicht nur darauf abzielen, die Antigenpräsentationsmechanismen wiederherzustellen, sondern auch gleichzeitig die Antigenität der Tumorzellen beim PDAC zu erhöhen.

Frau Dr. Cheung, vielen Dank für das Gespräch!

Kontaktadresse:

Dr. Phyllis Fung-Yi Cheung, Fung-Yi.Cheung@uk-essen.de