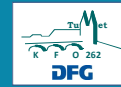


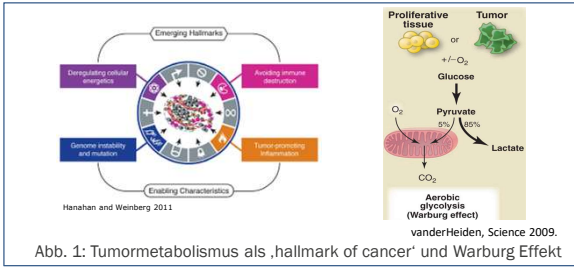
Verbessertes Ansprechen auf Checkpoint-Therapie durch Reduktion der Glykolyse im murinen Tumormodell



G. E. Koehl¹, C. Bruss², A. Schnell², E. K. Geissler¹, M. Kreutz^{2,3}, K. Renner^{2,3}

Universitätsklinikum Regensburg, ¹Klinik und Poliklinik für Chirurgie, ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, ³Regensburg Center for Interventional Immunology, Regensburg

Einleitung



Charakteristisch für viele Tumore ist der sog. "Warburg"-Effekt, d. h. die Umstellung des Metabolismus auf erhöhten Glukoseverbrauch in Verbindung mit erhöhter Laktatproduktion und Ansäuerung des Tumormilieus (Abb. 1). Wir konnten bereits zeigen, dass Laktat über Inhibition von T- und NK-Zellfunktionen die Anti-Tumorimmunantwort reduziert (Abb. 2). Hier haben wir im murinen Melanommodell untersucht, ob Laktat-Akkumulation im Tumor die Aktivierung des Immunsystems durch Checkpoint-Therapie und damit das Ansprechen auf diese Immuntherapie negativ beeinflusst (Abb. 3) und therapeutische Intervention mit dem Laktat-Sekretions-Inhibitor Diclofenac (Abb. 4) Checkpoint-Therapie unterstützen kann.

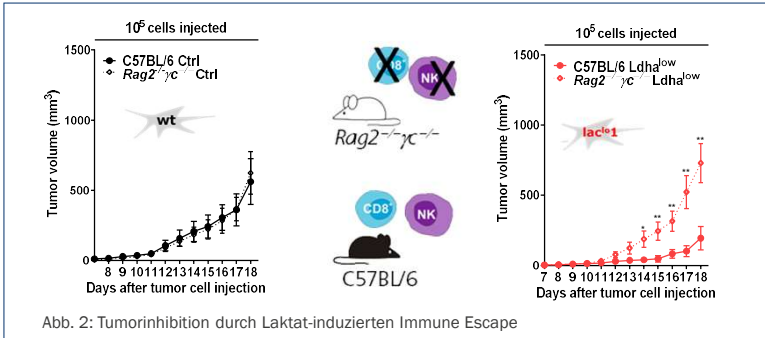


Abb. 2: Tumorinhibition durch Laktat-induzierten Immune Escape

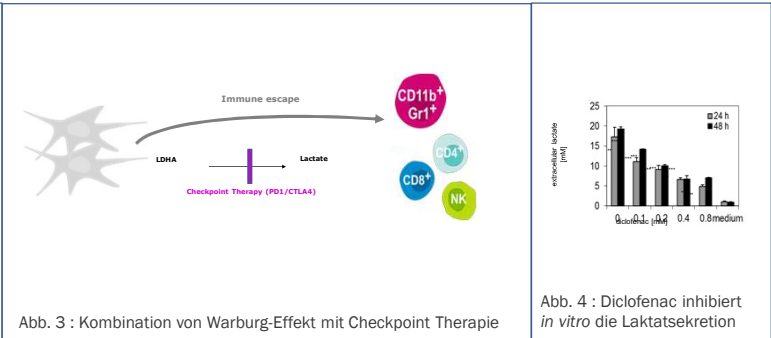


Abb. 3: Kombination von Warburg-Effekt mit Checkpoint Therapie

Abb. 4: Diclofenac inhibiert *in vitro* die Laktatsekretion

Methoden und Ergebnisse

Murine B16 Melanomzellen (B16 wt) und B16-Zellen mit inhibierter Glykolyse über knockout der Laktatdehydrogenasen A und B (B16 LDH^{-/-}, Abb. 5) wurden subkutan in syngene immunkompetente C57BL/6 Mäuse injiziert und mit Checkpoint Blockade (anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Antikörpern) behandelt.

Das Wachstum der B16 LDH^{-/-} Kontrolltumore war gegenüber den B6 wt Kontrolltumoren erwartungsgemäß verzögert, aber nicht komplett verhindert. Die Inhibition des Tumorwachstums durch Checkpoint-Therapie (anti-PD-1/CTLA-4) war in den B16 LDH^{-/-} Tumoren signifikant besser als in den B16 wt Tumoren (Abb. 6). Das bessere Ansprechen auf die Checkpoint-Therapie zeigte sich auch in der signifikant erhöhten Zahl an aktivierten T-Zellen (nicht dargestellt).

Der pH als Surrogate Marker für die glykolytische Aktivität, zeigte die erwarteten Unterschiede zwischen den angesäuerten, 'hoch-Laktat' B16 wt (pH ~6,7) und den LDH^{-/-} (pH ~7,0) Tumoren (Abb. 7).

Diclofenac reduzierte den pH *in vivo* (Abb. 8) und verbesserte das Ansprechen der Tumore auf anti-PD-1-Therapie (Abb. 9).

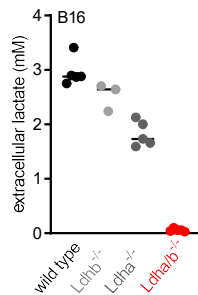


Abb. 5: *in vitro* Effekt von LDH knockout

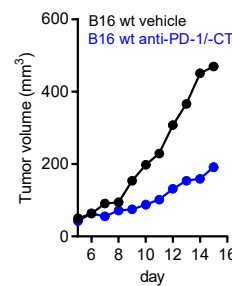


Abb. 6: *in vivo* Inhibition des Tumorwachstums durch Checkpoint-Inhibition in Abhängigkeit von LDH

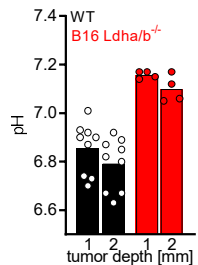
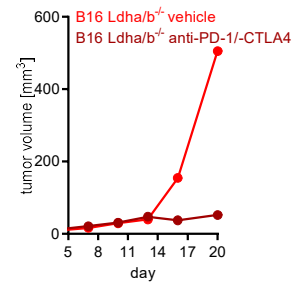


Abb. 7: pH im Tumor bei LDH knockout

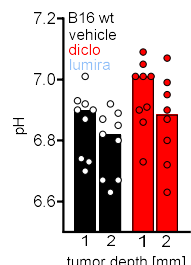


Abb. 8: pH im Tumor bei Diclofenac Therapie

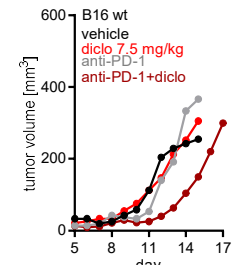


Abb. 9: Tumorwachstum bei Kombination von anti-PD-1 mit Diclofenac

Fazit

Die glykolytische Aktivität und damit die Laktatproduktion von Tumoren inhibiert nicht nur die endogene Anti-Tumor-Immunität, sondern reduziert auch das Ansprechen auf Checkpoint-Therapie (s. Abb. 10). Daher wäre eine Kombination der Checkpoint-Therapie mit anti-glykolytischen Medikamenten eine mögliche Zukunftsstrategie um das Ansprechen auf die Checkpoint-Therapie zu verbessern.

Literatur
Brand, A., Singer, K., Koehl, G.E. et al. (2016) Cell Metab 24, 657-671.; Renner K, Bruss C, Schnell A, Koehl G, et al. (2019) Cell Rep 29(1):135-150; Blank, C. U., Rozeman, E., Ong, S., Warren S.; Zdravlevic, M., ..., Koehl, G. E., et al. J. Biol. Chem. 2018

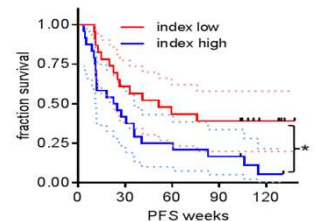


Abb. 10: Ansprechen von Patienten auf Checkpoint ist abhängig von der glykolytischen Aktivität der Tumore