

Evaluation der funktionellen Bedeutung von *Immune Checkpoint* Molekülen auf Tumor-assoziierten Makrophagen beim Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom (OvCa) ist die gynäkologische Krebserkrankung mit der höchsten Sterblichkeit. Es fehlen geeignete Methoden zur Früherkennung, die Rezidivraten sind hoch und bei ausgeprägtem mesenterialen Befall ist eine komplette Tumorresektion in der Regel nicht möglich. Durch den Einsatz zielgerichteter Substanzen wie PARP-Inhibitoren oder anti-angiogenetischer Therapien zur Erhaltungstherapie konnten die therapeutischen Optionen zwar verbessert werden, die 5-Jahres-Überlebensquoten sind jedoch weiterhin niedrig. Eine Besonderheit des Ovarialkarzinoms ist der fast ausschließlich peritoneale Metastasierungsweg, welcher aufgrund der hohen Durchlässigkeit von Tumorgefäßen und der Obstruktion von Lymphgefäßen häufig mit der Entwicklung von malignem Aszites einhergeht. Die Aszites-Flüssigkeit ist angereichert mit Zytokinen, Chemokinen und Bestandteilen der extrazellulären Matrix und stellt somit ein günstiges Milieu für das Wachstum und die Ausbreitung der Tumorzellen dar. Neben den Tumorzellen findet man im Aszites Stromazellen und infiltrierende Immunzellen. Obwohl jüngere Studien zeigen, dass das Ovarialkarzinom immunogener ist als lange Zeit angenommen, so sind die Erfolge der bislang angewendeten immuntherapeutischen Ansätze nicht sehr überzeugend. Ein Ziel muss sein, die komplexen Immune Escape Mechanismen beim Ovarialkarzinom aufzudecken, um neue Zielstrukturen für immuntherapeutische Ansätze zu identifizieren.

Unsere Vorarbeiten weisen darauf hin, dass die Expression von negativen *Immune Checkpoint* Molekülen auf Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) den pro-tumoralen Charakter von TAMs beim Ovarialkarzinom fördern könnten. Im Mittelpunkt der geplanten Analysen sollen die *Immune Checkpoint* Moleküle TIGIT und MARCO stehen, da unsere Vorarbeiten auf eine besondere Rolle dieser beiden Marker hinweisen. Während wir für TIGIT bereits recht umfangreiche Expressionsdaten und auch schon aussichtsreiche funktionelle *In-vitro*-Daten zur Plastizität und Phagozytosefähigkeit generieren konnten, sind diese Analysen für MARCO noch ausstehend. Ein weiterer Fokus soll auf der Etablierung eines syngenesischen Ovarialkarzinommodells liegen, mit dessen Hilfe zum einen die Bedeutung von TAMs während der peritonealen Metastasierung ergründet werden soll. Darüber hinaus soll in einem zweiten Schritt das therapeutische Potential einer TIGIT- und MARCO-Blockade zunächst *ex vivo* evaluiert werden.