

ABSCHLUSSBERICHT

Für die Hamburger Krebsgesellschaft e.V. erstellt durch

Dr. med. João Gorgulho

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie)

Universitäres Cancer Center (UCCH)

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

1.1 Thema

PIMPLE - Peripheral Immune Mediators in the Prognosis of diverse malignancies

1.3 Tatsächlicher Beginn und geplante Projektdauer

Beginn: 01.06.2022

Projektdauer geplant: 12 Monate

Projektende: 31.05.2023 (verlängert bis 31.08.2024)

ABSCHLUSSBERICHT

Die therapeutische Inhibition von Immuncheckpoints wie CTLA-4, PD-1 (bzw. dessen Ligand PD-L1) und zuletzt LAG-3 hat die moderne Onkologie grundlegend verändert. Durch verbesserte Ansprechraten und ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) bei Patient:innen mit unterschiedlichen malignen Neoplasien wurde zugleich die zentrale Bedeutung des Immunsystems für die Tumorkontrolle eindrucksvoll belegt. Inzwischen sind mehrere monoklonale Antikörper zur Inhibition dieser Moleküle in verschiedenen Tumorentitäten zugelassen. Trotz dieses vielversprechenden Therapieansatzes profitieren weniger als ein Drittel der behandelten Patient:innen langfristig, was die dringende Notwendigkeit verbesserter Biomarker zur Patientenselektion sowie Strategien zur Steigerung der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) verdeutlicht. Obwohl dem Tumormikromilieu (TME) eine wichtige Biomarkerrolle zukommt, ist seine klinische Anwendung unter anderem durch die eingeschränkte Gewebeverfügbarkeit limitiert, insbesondere im Hinblick auf longitudinale Analysen über den Baseline-Zeitpunkt hinaus, da diese invasiv sind.

Daher rücken Liquid-Biopsy-Ansätze, die deutlich weniger invasiv und wesentlich leichter zugänglich sind, zunehmend in den Fokus zur Prädiktion des Therapieansprechens auf Immuntherapien (Wang et al., 2025; Schroeder et al., 2024).

Im Hinblick auf die Analyse von Immuncheckpoints im peripheren Blut, die als Surrogat für das TME mittels minimalinvasiver Methoden dienen könnten, sind verschiedene Kompartimente von Interesse, insbesondere lösliche Immuncheckpoints (sICs) sowie auf peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) exprimierte Checkpoints. Mit diesen Fragestellungen befassten wir uns im Projekt PIMPLE.

Im Rahmen meiner Doktorarbeit untersuchte ich bereits mittels eines Multiplex-Immunoassays („Immuno-Oncology Checkpoint 14-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 1“, Thermo Fisher Scientific) die Serumkonzentrationen verschiedener löslicher Immuncheckpoints vor Beginn einer ICI-Therapie sowie zu frühen und späten Zeitpunkten während der Behandlung. Dabei erwies sich lösliches BTLA (sBTLA) als interessanter Biomarker: Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und der Serumkonzentration sowohl vor Therapiebeginn (T0) als auch im Therapieverlauf. Zudem bestand eine Korrelation zwischen den zirkulierenden sBTLA-Konzentrationen und der PBMC-gebundenen Expression dieses Moleküls.

Auf Grundlage dieser Daten initiierten wir mit Unterstützung der Hamburger Krebsgesellschaft (HKG) das Projekt PIMPLE zur weiteren Validierung dieser Ergebnisse in zusätzlichen Kohorten. Zunächst bestimmten wir die Konzentrationen verschiedener sICs mittels des oben genannten Multiplex-Immunoassays in drei neu etablierten Kohorten: einer gesunden Probandenkohorte (n = 50), einer ICI-behandelten Kohorte „Hamburg 1“ (HH1; n = 70) sowie einer nicht mit ICI, sondern chemotherapeutisch behandelten Kohorte „Hamburg 2“ (HH2; n = 33).

Die initial vielversprechenden Ergebnisse zu sBTLA als Prädiktor des Gesamtüberlebens bei ICI-behandelten Patient:innen konnten in diesen Kohorten jedoch nicht validiert werden.

Daraufhin führten wir vertiefte Analysen alternativer Checkpoints durch, insbesondere des kostimulatorischen Moleküls CD27, das eine zentrale Rolle bei der T-Zell-Proliferation spielt. Aufbauend auf Ergebnissen aus der Aachener Kohorte (n = 84 Patient:innen, 210 sequentielle Proben), in der lösliches CD27 (sCD27) als potenzieller prädiktiver Biomarker bei ICI-behandelten Patient:innen identifiziert wurde, konnten diese Befunde unabhängig in der Hamburger HH1-Kohorte (n = 70) validiert werden. Hohe sCD27-Spiegel waren mit einem schlechteren Therapieansprechen, verkürztem progressionsfreiem Überleben (PFS) und verkürztem Gesamtüberleben (OS) bei Patient:innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren unter Immuncheckpoint-Blockade assoziiert. Diese Assoziation zeigte sich nicht in der chemotherapeutisch behandelten HH2-Kohorte (n = 33), was die Spezifität von sCD27 für die ICI-Therapie unterstreicht. Darüber hinaus waren die sCD27-Spiegel bei allen Krebspatient:innen signifikant höher als bei gesunden Proband:innen. Ergänzend zeigten Ergebnisse eines weiteren Projekts unserer Arbeitsgruppe, dass CD27 auch in einer an zirkulierende extrazelluläre Vesikel (EV) gebundenen Form (EV-bound CD27) im Plasma von Patient:innen angereichert ist. Diese Form wies eine stärkere prädiktive Aussagekraft als lösliches CD27 auf, zeigte jedoch eine gegensätzliche immunmodulatorische Wirkung: Während hohe sCD27-Spiegel prognostisch ungünstig waren, waren erhöhte EV-gebundene CD27-Spiegel sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch dynamisch im Therapieverlauf mit einem verbesserten klinischen Outcome assoziiert. Diese Befunde sprechen für kontextabhängige immunmodulatorische Funktionen von CD27 in Abhängigkeit von seiner molekularen Präsentationsform. EV-gebundenes CD27 könnte möglicherweise über MHC-abhängige kostimulatorische Mechanismen die antitumorale Immunität verstärken. Diese Ergebnisse wurden 2024 im *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* unter dem Titel „Soluble and EV-bound CD27 act as antagonistic biomarkers in patients with solid tumors undergoing immunotherapy“ (Gorgulho et al.) publiziert.

Weitere Analysen löslicher und PBMC-gebundener Immuncheckpoints wurden zudem im peripheren Blut von Lymphompatient:innen durchgeführt, um die Rolle von sICs bei hämatologischen Neoplasien – im Gegensatz zu den zuvor untersuchten soliden Tumoren – ohne ICI-Therapie zu untersuchen. Die Spiegel von sCD27, sCD28 und sCD80 wurden mittels Multiplex-Immunoassay in 100 Lymphompatient:innen sowie 62 gesunden Kontrollpersonen bestimmt. Die Expression der membranständigen Isoformen auf PBMCs wurde mittels Durchflusszytometrie bei 40 Patient:innen und 10 gesunden Kontrollen analysiert. Alle drei sICs waren bei Lymphompatient:innen signifikant erhöht. Hohe Spiegel waren mit einer signifikant schlechteren Krankheitskontrolle (DC) sowie einem verkürzten Überleben nach 12 und 24 Monaten, einem verkürzten PFS und OS assoziiert. Die höchste

Vorhersagekraft wurde durch die Kombination aller drei Moleküle in einem Score erzielt (pPFS < 0,001; pOS = 0,013; Score 0 vs. 3: DC12Monate: 85 % vs. 18,5 %; OS24Monate: 87 % vs. 27 %). Durch die Integration der Expression korrespondierender membranständiger Marker auf PBMCs entstand ein hochrobuster peripherer Biomarker-Score, der lösliche und membranständige Kompartimente kombiniert (2COMPIC-Score: 3 sICs + 7 PBMC-Subsets). Dieser war hochsignifikant mit PFS und OS assoziiert (pPFS < 0,001; HRPFS = 18,1; pOS = 0,001; HROS = 19,2), auch in multivariaten Analysen, und übertraf den klinisch etablierten NCCN-IPI-Prognosescore. Diese Daten belegen das Potenzial der Kombination minimalinvasiver, liquid-biopsy-basierter Immuncheckpoint-Analysen zu einem robusten klinischen Prognosescore bei Lymphomen, insbesondere B-Zell-NHL. Nach prospektiver Validierung könnten diese Ergebnisse zur Therapieentscheidung beitragen. Auch dieses Projekt resultierte in einer Publikation im Journal Oncolmmunology (2025) unter dem Titel „A dual compartment peripheral blood signature of soluble and membrane-bound immune checkpoints predicts outcome in lymphoma patients“ (Gorgulho et al.).

Zusammenfassend stellt die Förderung einen großen wissenschaftlichen Erfolg dar, der sich in zwei hochrangigen Publikationen widerspiegelt und wesentlich zum Verständnis zirkulierender Immuncheckpoints als vielversprechende Biomarker beigetragen hat. Die Unterstützung durch die Hamburger Krebsgesellschaft war für die Durchführung und erfolgreiche Umsetzung eines Großteils der dargestellten Arbeiten von fundamentaler Bedeutung. Ich danke der Hamburger Krebsgesellschaft ausdrücklich für die Förderung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Hamburg, den 27.02.2026



(Joao Gorgulho)