

## Preisträger der DGHO 2021

Im Rahmen der Plenarsitzung „RNA-Vakzine - von der Tumorthherapie zur COVID19-Protektion“ während der Jahrestagung wurden der mit 7.500 dotierte Vincenz-Czerny-Preis, der mit 7.500 Euro dotierte Artur-Pappenheim-Preis und der mit 3.000 Euro dotierte Doktoranden-Förderpreis verliehen.

### Doktoranden-Förderpreis

Der Doktoranden-Förderpreis ist für eine deutsch- oder englischsprachige Arbeit bestimmt, die von einem Studenten einer Universität der Bundesrepublik Deutschland eingereicht wird und die sich mit klinischen, experimentellen oder theoretischen Fragen der Hämatologie und Onkologie befasst.



#### Preisträger

Dr. med. Mirco Friedrich, Heidelberg

#### Originaltitel der Arbeit

*„Modulation of Antitumor Immunity by Isocitrate Dehydrogenase-mutated Tumors“*

#### Journal

Nature Cancer

#### Lebenslauf

Mirco Friedrich wurde 1995 in Zweibrücken geboren. Im Anschluss an das Abitur am Johanneum Homburg nahm er das Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg auf. Nach Abschluss des vorklinischen Studiums begann er seine Promotionsarbeit in der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie von Prof. Michael Platten am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Während seiner Promotion im Rahmen des MD/PhD Programmes der Universität Heidelberg forschte er am immunsuppressiven Mikromilieu IDH-mutierter Hirntumoren. Als Stipendiat der Konrad-Adenauer-Stiftung, der Studienstiftung des deutschen Volkes sowie des DAAD folgten Auslandsaufenthalte an der Harvard Medical School, der Medizinischen Universität Wien sowie dem Dana-Farber Cancer Institute. Von 2017 bis 2020 absolvierte er das Masterstudium „Clinical Trials and Biostatistics“ an der University of London. Aktuell ist Mirco Friedrich als Physician Scientist an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Carsten Müller-Tidow) sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) tätig. Hier erforscht er die Dynamiken des T-Zell-Repertoires in Patienten mit onkologischen und autoimmunen Erkrankungen und etabliert eine Pipeline zur personalisierten T-Zell-Therapie im Multiplen Myelom.

#### Zusammenfassung der Arbeit

Klonale Treibermutationen in Tumoren betreffen häufig Gene, die für Tumorsuppressoren, Transkriptionsfaktoren und Kinasen kodieren. Aktuell finden kanzerogene epigenetische Modulatoren wie Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) und 2 (IDH2), die in akuter myeloischer Leukämie (AML), Gliomen und anderen Tumoren vorkommen, verstärkt Beachtung. Mutiertes IDH führt durch sein neomorphes enzymatisches Produkt (R)-2-Hydroxyglutarat ((R)-2-HG) zu krankheitsdefinierenden metabolischen und epigenetischen Alterationen, die genetische Instabilität und schließlich maligne Transformation fördern. Obwohl Onkometabolite wie (R)-2-HG von Tumorzellen sezerniert werden, fokussierten sich Forschungsarbeiten bisher auf deren tumorzell-intrinsischen Eigenschaften. Diese Dissertation hatte daher zum Ziel, durch die Integration transkriptomischer, proteomischer und metabolischer Analysen regulatorische Signalwege spezifischer Immunzell-Subtypen in IDH-

mutierten Tumoren zu identifizieren. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass durch parakrines (R)-2-HG eine komplexe immunsuppressive Umprogrammierung von Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems initiiert wird, durch die die Differenzierung tumor-infiltrierender Monozyten von kanonischen Trajektorien antigen-präsentierender Zellen abweicht, sowie T-Zell Aktivierung und Funktion schwer beeinträchtigt werden. Diese „Immunparalyse“ kann durch genetische Modifikation sowie pharmakologische Intervention moduliert werden. Diese neuartigen Mechanismen der Immunresistenz durch parakrines (R)-2-HG bilden die Grundlage für zukünftige Behandlungsansätze IDH-mutierter Tumoren. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern weiterhin erste Evidenz dahingehend, dass die Wiederherstellung eines dysfunktionalen Immunmikromileus in metabolisch beeinträchtigten Tumoren durch ‚small molecule‘ Inhibitoren die Wirksamkeit von Immuntherapie in diesen Patienten verstärken kann.