

## 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

Raphael Kfuri-Rubens, München

### Originaltitel der Arbeit

*„Der Chemokin-Rezeptor CXCR6 führt zytotoxische T-Zellen zu kritischen Überlebenssignalen im tumoralen Mikromilieu“*

### Journal

Cell

### Lebenslauf

Raphael Kfuri-Rubens begann seine Promotionsarbeit im Rahmen des Förderprogramms für Forschung und Lehre an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach Aufnahme in das Elitenetzwerk Bayern arbeitete er während seines strukturierten Promotionsstudiums für molekulare und klinisch-translazionale Medizin in der Abteilung für Klinische Pharmakologie (Direktor: Prof. Stefan Endres) der LMU München an der Optimierung der CAR (*Chimeric Antigen Receptor*)-T-Zell-Therapie solider Tumorentitäten. Als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes und des DAAD folgte ein Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. Thorsten Mempel am Center for Immunology and Inflammatory Diseases (Direktor: Prof. Andrew Luster) des Massachusetts General Hospitals und der Harvard Medical School. Dort erforschte er den Einfluss von lokalen zellulären Interaktionen zwischen zytotoxischen T-Zellen und myeloiden Zellen auf antigenspezifische Immunantworten gegen HIV und maligne Neoplasien. Nach klinischen Studienaufenthalten an Lehrkrankenhäusern der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, der Universität Zürich und der Harvard Medical School schloss er das Studium der Humanmedizin ab und befindet sich aktuell im Masterstudium für „Computational Biology“ an der University of Cambridge.

### Zusammenfassung der Arbeit

Zytotoxische T-Zellen gelten als Hauptakteure der Immunantwort gegen maligne Neoplasien. Ihre potente und hochspezifische antitumorale Wirksamkeit wird in Krebstherapien, wie der Immuncheckpoint-Blockade oder CAR (*Chimeric Antigen Receptor*)-T-Zell-Therapie, bereits erfolgreich genutzt. Allerdings sind die klinischen Erfolge dieser Therapieformen bisher auf wenige Krebsentitäten begrenzt. Ein besseres Verständnis der intratumoralen T-Zell-Differenzierungszustände und ihrer funktionellen Regulation durch lokale zelluläre Interaktionen sind eine wichtige Grundlage für die Entwicklung verbesserter Immuntherapien – vor allem solider Tumore. In unserer Arbeit wird erstmalig gezeigt, dass die Einwanderung zytotoxischer T-Zellen in spezifische Gewebenischen, welche sich um ausgewählte Blutgefäße im Tumorstroma ausbilden, essentiell für das Überleben ihres CX3CR1-exprimierenden, funktionell aktivsten Subtypes ist. In diesen Nischen interagieren T-Zellen mit einem CCR7<sup>+</sup> Aktivierungsstadium dendritischer Zellen, den sogenannten DC3, welche Überlebenssignale, wie



unter anderem das Zytokin IL-15, zur Verfügung stellen und auf diesem Wege eine effektive Tumorbekämpfung ermöglichen. Mit Hilfe von Einzelzell-RNA-Sequenzierung aller tumorinfiltrierenden Immunzellen und intravitaler Multiphotonen-Mikroskopie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass diese Interaktionen vom T-Zell-exprimierten Chemokin-Rezeptor CXCR6 und dessen Liganden CXCL16, welcher von DC3 exprimiert wird, abhängig sind. Anhand von Genexpressionsanalysen humaner Tumore erwies sich die Expression des *CXCR6*-Gens als stärkster Prädiktor aller Chemokin-Rezeptoren für das Gesamtüberleben von Patienten mit malignem Melanom, Kopf-Hals-Tumoren, Adenokarzinomen der Lunge und Brustkrebs, was auf die Relevanz unserer mechanistischen Beobachtungen für humane Neoplasien hinweist.