

Literatur

1. Weide B, Pascolo S, Scheel B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother* 2009;32(5):498–507.
2. Khattak A, Carlino M, Meniawy T, Ansstas G, Medina T, Taylor MH et al. Abstract CToo1: A personalized cancer vaccine, mRNA-4157, combined with pembrolizumab versus pembrolizumab in patients with resected high-risk melanoma: Efficacy and safety results from the randomized, open-label Phase 2 mRNA-4157-P201/Keynote-942 trial. *Cancer Research* 2023;83(8_Supplement):CToo1-CToo1.
3. Mork SK, Kadivar M, Bol KF, Draghi A, Westergaard MCW, Skadborg SK et al. Personalized therapy with peptide-based neoantigen vaccine (EVX-01) including a novel adjuvant, CAF(R)09b, in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology* 2022;11(1):2023255.
4. Borgers JSW, Lenkala D, McCarthy B, Kohler V, Hymson S, Esaulova K et al. 1017O NTC-001: A phase I study to test safety and efficacy of BNT221, a non-engineered neoantigen-specific T cell product, in patients with advanced or metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2023;34:S619.

<https://doi.org/10.61783/oegclv10020>

Giorgia Nasi¹, Leonie C. Schoeftner¹, Oliver Nussbaumer³, Andrew Hutton³, Amalia Sophianidis¹, Anshu Sharma¹, Stefan Hainzl², Christina Guttman-Gruber², Iris K. Gratz^{1,2,4,5}

Xeno-Transplantations-Mausmodelle zur Untersuchung kutaner $\gamma\delta$ -T-Zellen

¹Fachbereich Biowissenschaften und Medizinische Biologie, Universität Salzburg, Salzburg, Österreich, ²EB House Austria, Forschungsprogramm für Molekulare Therapie von Genodermatosen, Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg, Österreich, ³GammaDelta Therapeutics Ltd, London, Vereinigtes Königreich, ⁴Benaroya Research Institute, Seattle, WA 98101, USA, ⁵Zentrum für Tumorbologie und Immunologie, Universität Salzburg, Salzburg, Österreich

Gamma-Delta-T-Zellen ($\gamma\delta$ -T-Zellen) sind T-Lymphozyten mit vielfältigen Aufgaben bei der Überwachung von zellulärem Stress, Tumoren und Infektionen, die dazu beitragen, die Integrität des Gewebes aufrechtzuerhalten und die adaptiven Reaktionen auf diese Reize zu modulieren. $\gamma\delta$ -T-Zellen haben keine MHC-Beschränkung und können gestresste und bösartige Zellen über Oberflächenmoleküle wie NKG2D erkennen. Nach dem Kontakt mit dem Rezeptor können $\gamma\delta$ -T-Zellen die Zielzellen direkt abtöten und entzündliche Zytokine produzieren, um die adaptive Antitumor-Immunität zu verstärken und die Angiogenese zu hemmen¹. $\gamma\delta$ -T-Zellen reagieren *in vitro* und *in vivo* in Xenotransplantations Modellen auf eine Vielzahl von soliden und hämatologischen Tumoren, und das Vorhandensein von tumorinfiltrierenden $\gamma\delta$ -T-Zellen war die signifikanteste prognostische Immunpopulation unter 39 menschlichen Krebsarten, einschließlich Kopf- und Halskrebs^{2,3}. Zusammengefasst sind $\gamma\delta$ -T-Zellen vielversprechende Kandidaten für immuntherapeutische Ansätze

Giorgia Nasi¹, Leonie C. Schoeftner¹, Oliver Nussbaumer³, Andrew Hutton³, Amalia Sophianidis¹, Anshu Sharma¹, Stefan Hainzl², Christina Guttman-Gruber², Iris K. Gratz^{1,2,4,5}

Xenografting mouse models to study human cutaneous $\gamma\delta$ T cells in health and disease

¹Department of Biosciences and Medical Biology, University of Salzburg, Salzburg, Austria, ²EB House Austria, Research Program for Molecular Therapy of Genodermatoses, Department of Dermatology and Allergology, University Hospital of the Paracelsus Medical University, 5020 Salzburg, Austria, ³GammaDelta Therapeutics Ltd, London, United Kingdom, ⁴Benaroya Research Institute, Seattle, WA 98101, USA, ⁵Center for Tumor Biology and Immunology, University of Salzburg, 5020 Salzburg, Austria

Gamma delta T cells ($\gamma\delta$ T cells) are T lymphocytes with multiple roles in the surveillance of cellular stress, tumours, and infection, that help maintain tissue integrity, and modulate adaptive responses to these stimuli. $\gamma\delta$ -T-cells are MHC-unrestricted and can recognize stressed and malignant cells via surface molecules, such as NKG2D. Upon receptor engagement, $\gamma\delta$ T cells can directly kill target cells and produce inflammatory cytokines to enhance adaptive antitumor immunity and inhibit angiogenesis¹. $\gamma\delta$ T cells respond to a variety of solid and haematological tumours *in vitro* and *in vivo* xenograft models, and the presence of tumour infiltrating $\gamma\delta$ T cells was the most significant favourable prognostic immune population among 39 human cancer types, including head and neck cancer^{2,3}. Taken together, these findings indicate that $\gamma\delta$ T cells are promising candidates for anti-tumour immune therapeutic approaches, but so far

zur Tumorbekämpfung, doch bisher konzentrierten sich die meisten Studien zur Biologie der kutanen $\gamma\delta$ -T-Zellen auf die in der Haut der Maus ansässigen $\gamma\delta$ -T-Zellen⁴. Studien über humane kutane $\gamma\delta$ -T-Zellen waren bisher durch die Verfügbarkeit menschlicher Hautproben und technische Schwierigkeiten bei der Isolierung einer ausreichenden Anzahl von $\gamma\delta$ -T-Zellen begrenzt. Hier verwenden wir neuartige Methoden, um funktionale kutane $\gamma\delta$ -T-Zellen *ex vivo* zu vermehren. Nach adoptiver Übertragung dieser Zellen in Mäuse, die Xenotransplantationen menschlicher Haut oder Hauttumore erhalten haben, können wir ihre Migration, Erhaltung und phänotypische Anpassung *in vivo* untersuchen⁵. Speziell haben wir ein Xenotransplantations Mausmodell für Plattenepithelkarzinome (SCC) entwickelt, bei dem das transplantierte SCC-Gewebe makroskopisch und mikroskopisch den Tumoren von Patienten ähnelt. In diesem Modell migrierten $\gamma\delta$ -T-Zellen in die Milz, die gesunde Haut und auch in das Tumorgewebe. Entscheidend ist, dass diese Zellen nach der Isolierung aus der Tumormasse einen aktivierten Phänotyp und eine aktive Funktion aufweisen. Dieses Modell ermöglicht eingehende und mechanistische Untersuchungen der Biologie kutaner $\gamma\delta$ -T-Zellen in der Mikroumgebung des Tumors. Darüber hinaus kann das *In-vivo*-Tumormodell genutzt werden, um das therapeutische Potenzial von $\gamma\delta$ -T-Zellen bei Hautkarzinomen zu untersuchen und so den Weg für neuartige Tumorbehandlungen zu ebnet.

Korrespondenz: leoniechristine.schoeftner@plus.ac.at

most of the studies on the biology of cutaneous $\gamma\delta$ T cells were focused on murine skin resident $\gamma\delta$ T cells⁴. Studies on human cutaneous $\gamma\delta$ T cells have often been limited by the availability of human skin samples and technical difficulties isolating sufficient numbers of $\gamma\delta$ T cells. In this study, we are using novel methodologies to expand functional cutaneous $\gamma\delta$ T cells *ex vivo*. Upon adoptive transfer of these cells into mice that received xenografted engineered human skin or skin tumours, we were able to study their migration, maintenance, and phenotypic adaptation *in vivo*⁵. Specifically, we have established a squamous cell carcinoma (SCC) xenograft mouse model in which the grafted SCC tissue resembles tumours of patients macroscopically and microscopically. In this model, $\gamma\delta$ T cells engrafted in the spleen, healthy skin and also the tumour tissue. Crucially, these cells displayed an activated phenotype and function after their isolation from the tumour mass. This model enables researchers to perform in depth and mechanistic studies of the biology of cutaneous $\gamma\delta$ T cells in the tumour microenvironment. Additionally, the *in vivo* tumour model can be utilized to study the therapeutic potential of $\gamma\delta$ T cells in cutaneous carcinomas, paving the way to developing novel anti-tumour treatments.

Correspondence: leoniechristine.schoeftner@plus.ac.at

Literatur

1. Vantourout P, Hayday A. Six-of -the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):88–100.
2. Lo Presti E, Toia F, Oieni S, Buccheri S, Turdo A, Mangiapane LR, et al. Squamous Cell Tumors Recruit $\gamma\delta$ T Cells Producing either IL17 or IFN γ Depending on the Tumor Stage. *Cancer Immunol Res.* 2017;5(5):397–407.
3. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med.* 2015;21(8):938–45.
4. Nussbaumer O, Koslowski M. The emerging role of gamma-delta T cells in cancer immunotherapy. *Immunooncol Technol.* 2019;1:3–10.
5. Klicznik MM, Benedetti A, Gail LM, Varkhande SR, Holly R, Laimer M, et al. A novel humanized mouse model to study the function of human cutaneous memory T cells in vivo in human skin. *Sci Rep.* 2020;10(1):11164.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10025>