

Beitrag zum

LEO PHARMA YOUNG RESEARCHER AWARD

Autorin:

JULIA GIERLINGER**Type I interferon signaling induces melanoma cell-intrinsic PD-1 and its inhibition antagonizes immune checkpoint blockade**

Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) ist ein zentrales Zielmolekül der Immun-Checkpoint-Blockade in der Tumorthherapie. Während sich die Forschungsarbeiten zu PD-1 bislang vor allem auf dessen Expression und Regulation in T-Zellen konzentrierten, konnte das Labor von Tobias Schatton zeigen, dass PD-1 auch von Melanomzellen exprimiert wird. Die Mechanismen, die diese tumorzell-intrinsische PD-1-Expression steuern, waren bislang unbekannt.

Im Rahmen meines Forschungsprojekts untersuchte ich systematisch die Regulation von PD-1 in Melanomzellen mit Fokus auf Zytokine und Wachstumsfaktoren, die bekanntermaßen PD-1 in T-Zellen beeinflussen. Dabei zeigte sich, dass insbesondere Typ-I-Interferone (IFN- α/β) die PD-1-Expression auf Melanomzellen induzieren.

Zur Untersuchung der zugrunde liegenden Signalwege blockierten wir den Typ-I-Interferon-Rezeptor (IFNAR1/2) sowie die nachgeschaltete JAK/STAT-Signalachse unter Verwendung des IFNAR1-Antikörpers Anifrolumab sowie die zugelassenen JAK-Inhibitoren Upadacitinib (JAK1), Decravacitinib (TYK2) und Ruxolitinib (JAK1/2). Alle Substanzen unterdrückten die IFN-induzierte PD-1-Expression auf Gen- und Proteinebene signifikant, was auf eine wichtige Rolle der IFN-JAK-STAT-Signalachse bei der PD-1-Regulation im Melanom hindeutet. Ergänzend bestätigten unsere STAT1- und STAT2-Knockdowns in der menschlichen A2058-Melanomzelllinie, dass beide Transkriptionsfaktoren essenzielle Mediatoren der Typ-I-IFN-abhängigen PD-1-Induktion sind.

ATAC-seq-Analysen identifizierten eine Typ-I-IFN-spezifische erhöhte Chromatinzugänglichkeit in einer PDCD1-Enhancer-Region mit bekannten STAT1/2-Bindungsstellen. Chromatin-Immunpräzipitations-Analysen (ChIP) zeigten zudem eine verstärkte Bindung von p-STAT1, p-STAT2 und IRF9 an diesen Enhancer nach Typ-I-IFN-Stimulation.

Die translationale Relevanz dieser Ergebnisse wurde in murinen Melanommodellen untersucht. Die pharmakologische Hemmung von IFNAR1 oder JAK1/2 reduzierte die antitumora-

le Wirkung der PD-1-Immun-Checkpoint-Blockade sowohl in immunkompetenten als auch in immungeschwächten Mäusen signifikant.

Unsere Arbeiten identifizierten erstmals die Typ-I-IFN/IFNAR/JAK/STAT-Signalachse als zentralen Mechanismus der tumorzell-intrinsischen PD-1-Regulation in Melanomzellen. Gleichzeitig liefern sie mechanistische Hinweise darauf, dass weitverbreitete IFNAR1- und JAK-Inhibitoren die Wirksamkeit der PD-1-Immun-Checkpoint-Blockade unbeabsichtigt abschwächen können.

Referenz:

1. Holzgruber J, Martins C, Kulcsar Z, Duplaine A, Rasbach E, Migayron L, et al. Type I interferon signaling induces melanoma cell-intrinsic PD-1 and its inhibition antagonizes immune checkpoint blockade." Nat Comm 2024;15:7165. doi:10.1038/s41467-024-51496-2

Kurzbiographie

Julia Gierlinger (geb. Holzgruber) studierte von 2012 bis 2018 Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz. Seit 2019 befindet sie sich in der Facharztausbildung für Dermatologie und Venerologie am Kepler Universitätsklinikum Linz. Parallel zu ihrer klinischen Ausbildung absolviert sie im Rahmen des Clinical Scientist Programms ein PhD-Studium unter der Leitung von Prof. Hötzenecker. Von 06/22 bis 08/23 verbrachte sie ein Research Fellowship in Boston am Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School im Labor von Assoc. Prof. Schatton, wo sie sich vorrangig mit molekularen Signalwegen in der Tumorbologie des Melanoms beschäftigte. Diese Forschungsarbeiten führten unter anderem zu einer Erstautorenschaft in Nature Communications [1].