

SWISS BRIDGE Award for Cancer Research 2017

Yaron Carmi, PhD, Department of Pathology, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

Elucidating the mechanisms of T cell infiltration into the tumor microenvironment**Summary**

Despite the remarkable recent success of cancer immunotherapy, a complete clinical response is observed in only a fraction of patients. One of the major limiting factors involves the low frequency of effector T cells in the tumor site. Apart from the low numbers of effector T cell, most tumors are heavily infiltrated with various subsets of dendritic cells (DC), in different stages of maturation and activation. The remarkable capacity of DC to affect the type, course, and intensity of T cell activation has made them an attractive target for inducing tumor immunity.

The project by Yaron Carmi is designed to uncover the process by which DC subsets activate tumor-reactive T cells, and the physical site at which this process occurs. Moreover, this study will provide important and novel insights into the mechanism by which T cells induce immunity and modulate the tumor microenvironment. They hope that the results obtained from this study will increase the efficacy of current treatment for cancer, and provide an avenue for designing better, more potent immunotherapies.

Untersuchung der Mechanismen, die das Eindringen von T-Zellen in die Tumormikroumgebung erlauben**Zusammenfassung**

Trotz des bemerkenswerten Erfolges der Krebs-Immuntherapie in jüngster Zeit, wird nur bei einem Bruchteil der Patienten eine vollständige Heilung erzielt. Eine der Hauptursachen dafür ist das Vorhandensein von nur wenigen Effektor-T-Zellen in der unmittelbaren Umgebung eines Tumors. Abgesehen von der geringen Anzahl von Effektor-T-Zellen, sind die meisten Tumore jedoch stark mit einer ganzen Reihe von dendritischen Zellen durchzogen, die sich in unterschiedlichen Reifungs- und Aktivierungsstadien befinden. Da dendritische Zellen die bemerkenswerte Fähigkeit besitzen T-Zellen zu aktivieren, sowie den Verlauf und die Intensität der Immunantwort steuern können, stellen sie ein attraktives Ziel dar, um die körpereigene Immunabwehr gegen den Tumor zu stärken.

Mit dem vorgeschlagenen Projekt versucht Yaron Carmi die immunologischen Prozesse besser zu verstehen, die für die Aktivierung von Effektor T-Zellen durch einzelne Untergruppen von dendritischen Zellen verantwortlich sind. Ausserdem soll untersucht werden in welchen Organen im Körper diese Prozesse stattfinden. Darüber hinaus wird die Studie neue wichtige Erkenntnisse über Immunmechanismen von T-Zellen in der Tumormikroumgebung liefern. Sie hoffen, dass die Ergebnisse aus dieser Studie dazu beitragen werden die Wirksamkeit von Krebsimmuntherapien zu verbessern und den Weg für die Entwicklung neuer Therapien ebnet, die noch effektiver sind.

Johanna A. Joyce, PhD, Department of Oncology, University of Lausanne, Ludwig Institute for Cancer Research, Switzerland,

Investigating and therapeutically targeting neutrophils in brain metastasis

Summary

The tumour microenvironment (TME) contains many different non-cancerous cell types in addition to cancer cells, including immune cells, endothelial cells, and fibroblasts. While several of these cell types are also prevalent in brain tumours, there are some important features that distinguish the brain from other tissues; the composition of the extracellular matrix is distinctive, there are unique tissue-resident cell types including microglia, astrocytes and neurons, and it is physically protected from inflammation by the blood-brain barrier (BBB). Indeed, the normal brain was long considered to be one of the 'immune privileged' organs in the body that must be sheltered from immune cell entry and/ or attack. However, this viewpoint has recently been revised. In certain brain tumours, the BBB is often compromised and there can be a robust infiltration of multiple immune cell types from the peripheral circulation. Elucidation of the precise functions of individual immune cell types in brain tumours, particularly in brain metastases (BrM), has nonetheless been quite limited compared to analysis of the TME in other organs. In this project Johanna Joyce aims to investigate the role of immune cells, specifically neutrophils, in brain metastases, as analyses of patient tumours have identified these innate immune cells as among the most abundant cell populations in BrM originating from melanoma, breast and lung. Therefore detailed investigation of neutrophil functions is of critical importance in enabling the ultimate identification of novel therapeutic targets for evaluation in BrM.

Mechanistische und therapeutische Erforschung von Neutrophilen in Hirnmetastasen

Zusammenfassung

Die Tumor-Mikroumgebung (TME) enthält neben Krebszellen viele verschiedene Zelltypen, die nicht entartet sind, darunter Immunzellen, Endothelzellen und Bindegewebszellen. Während einige dieser Zelltypen auch in Hirntumoren vorkommen, gibt es dennoch einige wichtige Merkmale, die das Gehirn von anderen Geweben unterscheidet: die unverwechselbare Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, es gibt gewebespezifische Zelltypen, wie Mikroglia, Astrozyten und Neuronen, und es ist physisch vor einer Entzündung durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) geschützt. Tatsächlich wurde das normale Gehirn lange als eines der "immun privilegierten" Organe im Körper betrachtet, das vor Immunzellen abgeschirmt und / oder Angriff geschützt werden muss. Diese Ansicht hat sich jedoch kürzlich geändert.

In bestimmten Hirntumoren ist die BHS stark beeinträchtigt und es kann zu einer vermehrten Einwanderung von verschiedenen Immunzellen aus der Blutbahn kommen. Die Aufklärung der genauen Funktionen einzelner Immunzelltypen in Hirntumoren, insbesondere bei Hirnmetastasen, ist im Vergleich zu anderen Organen jedoch bis jetzt noch wenig angegangen worden. In diesem Projekt plant Johanna Joyce, die Rolle von Immunzellen, insbesondere Neutrophilen, in Hirnmetastasen genauer zu untersuchen, da erste Analysen von Patientenproben diese Immunzellen als eine der häufigsten Zellpopulationen in Hirnmetastasen von Melanom, Brust und Lunge identifiziert haben. Die umfangreiche Charakterisierung dieser Immunzellen ist daher von entscheidender Bedeutung, um neue therapeutische Ziele für die Beurteilung und Behandlung von Hirnmetastasen zu finden.