

# PAPER OF THE MONTH 10/2023

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
und Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité

## Immune signatures of checkpoint inhibitor-induced autoimmunity - a focus on neurotoxicity.

Müller-Jensen L, Schulz AR, Mei HE, Mohr R, Ulrich C, Knappe P, Frost N, Frischbutter S, Kunkel D, Schinke C, Roque LG, Maierhof SK, Nickel FT, Heinzerling L, Endres M, Boehmerle W\*, Huehnchen P\*, Knauss S\*.

Neuro Oncol. 2023 Oct 12:noad198. doi:10.1093/neuonc/noad198. Online ahead of print. PMID: 37823709; \*equal contribution

In den letzten 10 Jahren hat der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) die Prognose vieler Tumorerkrankungen maßgeblich verbessert. Allerdings entwickeln etwa die Hälfte der Behandelten immunologische Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs). Neurologische irAEs (irAE-n) betreffen zwar nur 2-12% der ICI-Behandelten, sind jedoch mit einer besonders hohen Letalität und einem hohen Risiko für chronische Behinderung assoziiert.

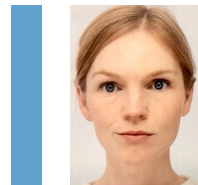
Die Diagnosestellung von irAE-n ist durch eine Vielzahl von Differentialdiagnosen erschwert. Außerdem kann die Behandlung mit Glukokortikoiden das Tumoransprechen negativ beeinflussen. Um das Management von irAE-n und damit die Sicherheit von ICIs zu verbessern, ist es entscheidend, die Mechanismen dieser neurologischen Immunphänomene aufzudecken.

Hierfür analysierten wir mit Hilfe von Einzelzell-Massenzytometrie und Zytokinbestimmungen zelluläre sowie lösliche Immunsignaturen in dem peripheren Blut von 34 ICI-behandelten Tumorerkrankten mit irAE-n (in der akuten Erkrankungsphase) sowie 49 ICI-behandelten Tumorerkrankten ohne irAEs (vor sowie nach ICI-Therapiebeginn, Kontrollen). In der akuten Erkrankungsphase waren CD8+ Effektor Gedächtnis Typ 1 (EM1) T-Zellen im Blut von Tumorerkrankten mit irAE-n im Vergleich zu den Kontrollen deutlich erhöht. Interessanterweise war das Auftreten multipler Immunphänomene (mehrere irAE-n oder irAE-n plus nicht-neurologische irAEs) mit einer höheren CD8+ EM1 T-Zell-Häufigkeit assoziiert.

Während in der Gesamtkohorte keine Unterschiede im B-Zell-Kompartiment nachweisbar waren, beobachteten wir eine signifikante Reduktion von klassengewechselten B-Zellen in einer Subgruppe von Tumorerkrankten mit Autoantikörper-positiven neuromuskulären irAE-n. Neben Veränderungen der angeborenen Immunität entdeckten wir außerdem eine deutliche Assoziation zwischen dem Vorliegen eines irAE-n und der Serumkonzentration des Chemokins CXCL10.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass irAE-n vorrangig T-Zell-vermittelte Erkrankungen sind, die jedoch mit einer weitgrei-

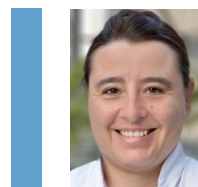
fenden Dysregulation der adaptiven und angeborenen Immunität einhergehen. Da spezifische B-Zell-Veränderungen bei Betroffenen von Autoantikörper-positiven irAE-n nachgewiesen wurden, ist es möglich, dass je nach klinischem Syndrom unterschiedliche Immunmechanismen existieren. Diese Ergebnisse bilden eine immunologische Grundlage für die zukünftige Entwicklung von Biomarkern und gezielten Therapieansätzen zur Behandlung von irAE-n.



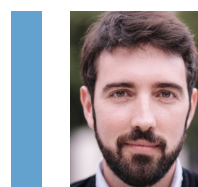
**Dr. med. Leonie Müller-Jensen** ist Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie am CVK. Für ihre Arbeiten zu Immuntherapie-vermittelter Neurotoxizität wird sie im Rahmen des Junior Clinician Scientist Programms vom BIH gefördert.



**PD Dr. med. Wolfgang Böhmerle** ist Oberarzt der Neurologie am Campus Charité Mitte. Sein klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Interaktion von Neurologie und Onkologie.



**PD Dr. med. Petra Hühnchen** ist Oberärztin der Neurologie am CVK. Sie wird für ihre Arbeiten zur Prävention und Behandlung von neurologischen Folgeerkrankungen nach Tumor(immun)therapien durch das Advanced Clinician Scientist Programm vom BIH gefördert.



**Dr. med. Samuel Knauss** ist Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie am Campus Charité Mitte. Er wurde durch das Digital Clinician Scientist Programm des BIH gefördert.