

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Institut für Biowissenschaften

Fachgebiet: Mikrobiologie/Hämatologie/Onkologie

Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. Bernd Kreikemeyer, PD Dr. rer.nat. Claudia Maletzki

Ihr Name: Annabell Wolff

(e-mail: annabell.wolff@t-online.de)

CDK-Hemmung und Immunmodulation in präklinischen Modellen des Lynch-Syndroms: Strategien zur Prävention, Therapie und Biomarker-Entdeckung im Kontext tumorassoziierter Komplikationen

Deutsche Zusammenfassung

Tumoren mit defekter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) sind hoch immunogen und charakteristisch für das Lynch-Syndrom-assoziierte Kolorektalkarzinom. Über das maligne Fortschreiten hinaus sind diese Tumoren häufig mit systemischen Komplikationen wie krebsassoziierter Thrombose und therapiebedingten Nebenwirkungen verbunden, die wesentlich zur Morbidität und Mortalität beitragen. Diese Arbeit untersuchte das prophylaktische und therapeutische Potenzial des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib sowie von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs). In vitro reduzierte Abemaciclib alleine und in Kombination mit 5-FU prothrombotische Tumorzell-Phänotypen, während in vivo eine prophylaktische Behandlung mit Abemaciclib und ICIs das Überleben in Mlh1- und Msh2-Knockout-Modellen signifikant verlängerte. Beide Strategien verringerten die Zahl erschöpfter und regulatorischer T-Zellen und förderten die lymphoide Hämatopoese, obwohl einige suppressive myeloide Zellen persistierten. Extrazelluläre Vesikel (EVs) wurden als potenzielle zirkulierende Biomarker für tumorassozierte prothrombotische Veränderungen identifiziert.

Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse das Potenzial einer frühen CDKI- und ICI-Prophylaxe zur Verzögerung oder Prävention der Tumorentwicklung im Zusammenhang mit dem Lynch Syndrom.

CDK Inhibition and Immune Modulation in Preclinical Lynch Syndrome Models: Strategies for Prevention, Therapy, and Biomarker Discovery in the Context of Tumor-Associated Complications

Englische Zusammenfassung

Tumors with deficient DNA mismatch repair (dMMR) are highly immunogenic and characteristic of Lynch syndrome-associated colorectal cancer. Beyond malignant progression, these tumors are frequently associated with systemic complications such as cancer-associated thrombosis and therapy-related adverse effects, which contribute substantially to morbidity and mortality. This thesis investigated the prophylactic and therapeutic potential of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib and immune checkpoint inhibitors (ICIs). In vitro, abemaciclib reduced prothrombotic tumor cell phenotypes alone and with 5-FU, while in vivo prophylactic abemaciclib and ICIs significantly prolonged survival in Mlh1 and Msh2 knockout models. Both strategies reduced exhausted and regulatory T cells and promoted lymphoid hematopoiesis despite some persisting suppressive myeloid cells. Extracellular vesicles (EVs) emerged as potential circulating biomarkers of tumor-associated prothrombotic changes. Overall, these findings highlight the promise of early CDKI and ICI prophylaxis in delaying or preventing Lynch syndrome-associated tumor development.