

## RADIOIMMUNOTHERAPY TO OVERCOME TREATMENT-RELATED RESISTANCE RADIOIMMUNTHERAPIE ZUR ÜBERWINDUNG VON THERAPIERESISTENZEN



### ONUR BOYMAN

Department of Immunology  
University Hospital Zurich



### MARTIN PRUSCHY

Research Unit for Applied Radiobiology, Department of  
Radiation Oncology, University Hospital Zurich

**KEYWORDS** - IMMUNOTHERAPY, INTERLEUKIN-2, RADIOTHERAPY, TREATMENT RESISTANCE

**SCHLAGWÖRTER** – IMMUNTHERAPIE, INTERLEUKIN-2, RADIOTHERAPIE, THERAPIERESISTENZEN

### SUMMARY

Immunotherapy represents a highly promising treatment strategy for cancer. Recent studies revealed that loco-regional irradiation of the primary tumor leads to the release of danger signals, cytokines and chemokines recruiting immune cells to the tumor site. This results in immune-mediated anti-tumor effects, which could potentially reduce tumor dissemination and might even lead to an immune-mediated control of un-irradiated tumor nodules. We have recently developed and characterized a novel anti-human IL-2 (hIL-2) antibody, termed NARA1. NARA1 in complex with hIL-2 allows the preferential stimulation of CD8+ T and NK cells, whereas IL-2-mediated stimulation of immunosuppressive Treg cells is disfavored by such hIL-2/NARA1 complexes. This results in potent anti-tumor responses with reduced adverse effects and lower intratumoral levels of Treg cells. We here investigate the combined treatment modality of radiotherapy with hIL-2/NARA1 complexes in pre-clinical lung and melanoma tumor models. Initial experiments will be performed to identify an optimal treatment regimen for this combined treatment modality, followed by efficacy- and mechanistic-oriented experiments in orthotopic tumor models. These studies on the combined treatment modality of radiotherapy with hIL-2/NARA1 complexes represent a novel treatment approach in the field of radioimmunotherapy to overcome treatment-induced resistance.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Immuntherapie ist eine vielversprechende Behandlungsstrategie gegen Krebs. Studien haben gezeigt, dass die loko-regionale Bestrahlung des Primärtumors zu einer Freisetzung von Gefahrensignalen, Zytokinen und Chemokinen führt, die Immunzellen zum Tumor rekrutieren. Dies führt zu immunvermittelten Anti-tumorwirkungen, die möglicherweise die Tumorausbreitung verhindern und sogar zu einer immunvermittelten Kontrolle nicht bestrahlter Tumorareale führen könnten. Wir haben kürzlich einen neuen anti-humanen IL-2 (hIL-2) Antikörper entwickelt und charakterisiert, der als NARA1 bezeichnet wird. NARA1 ermöglicht im Komplex mit hIL-2 die Stimulation von CD8+ T- und NK-Zellen, während hingegen die IL-2-vermittelte Stimulation von immunsuppressiven Treg-Zellen durch solche hIL-2/NARA1-Komplexe eingeschränkt wird. Dies führt zu einer starken Antitumorantwort mit reduzierten Nebenwirkungen und einer verminderten intratumoralen Anreicherungen von Treg-Zellen. Im Rahmen dieses Projekts wird die kombinierte Behandlung von Strahlentherapie und hIL-2/NARA1-Komplexen in prä-klinischen Lungen- und Melanom-Tumormodellen untersucht. Initiale Experimente werden durchgeführt, um ein optimales Behandlungsschema für die kombinierte Behandlung zu ermitteln, gefolgt von Wirksamkeits- und mechanistisch orientierten Experimenten in orthotopen Tumormodellen. Diese Studien stellen einen neuartigen Behandlungsansatz auf dem Gebiet der Radioimmuntherapie dar, mit dem Ziel behandlungsinduzierte Resistenzen zu überwinden.