

Summary

Application of Patient-Derived Xenograft Model for Determination of Trastuzumab (a classic anti-HER2 monoclonal antibody) Immunotherapy towards Cholangiocarcinoma (CCA)

Jutatip Panaampon, Ryusho Kariya, Seiji Okada

Division of Hematopoiesis, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Cholangiocarcinoma (CCA) is a cancer that forms in the bile ducts, and most of CCAs are multifocal and cannot be completely removed by surgery and are incurable. The standard first line therapy for advanced CCA is a combination of gemcitabine and cisplatin. However, an immunotherapy has started to play role for the treatment in clinical trials. Trastuzumab (TRAS) is a humanized IgG1 kappa monoclonal antibody, targets the extracellular domain of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). It is FDA approved antibody for the treatment of HER2⁺ breast cancer. In this study, we established PDX-derived CCA cell line and CCA PDX model, which are original from the same patient. We examined HER2 expression on CCA cells and found that CCA cells express HER2. We evaluated TRAS efficacy by assessment of antibody dependent cytotoxicity (ADCC) and antibody dependent cell phagocytosis (ADCP) by using expanded NK cells/monocyte-derived macrophages from a healthy donor and mouse macrophages. Finally, we determined the efficacy of TRAS *in vivo*. To verify TRAS efficacy, we confirmed experiments in PDX model. TRAS induces CCA cell death by ADCC, ADCP and demonstrated *in vivo* inhibitory effect. TRAS can be a promising antibody immunotherapy for the treatment of CCA.

胆管細胞癌 PDX の抗 HER2抗体を用いた免疫療法への活用

Jutatip Panaampon、刈谷龍昇、岡田誠治

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター 造血・腫瘍制御学分野

胆管細胞癌 (CCA) は胆管由来の予後不良の悪性腫瘍であり、外科的療法以外に治癒は望めないが多くの CCA は多発性であり完全治癒は困難である。Gemcitabine と cisplatin による化学療法行われているが治療効果は不良である。本研究では、CCA が HER2 を発現していることを見出し、抗 HER2抗体 (Trastuzumab) の有効性を同一患者から樹立した細胞株及び PDX を用いて検討した。健康成人末梢血単核球から誘導した NK 細胞及びマクロファージを用いて CCA に対する Trastuzumab の ADCC 及び ADCP を確認した。CCA PDX に Trastuzumab を投与したところ有意に腫瘍増殖を抑制した。これらの結果から抗 HER2抗体が胆管細胞癌への有効性及び同一患者由来の細胞株と PDX が前臨床試験における効果判定に有用であることが示唆された。