Der Krebs auf dem Bremspedal des Immunsystems

Ulf Petrausch, Bernhard C. Pestalozzi
Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Die Bremsen des Immunsystems heissen auf Neudeutsch «immune regulatory checkpoints», immunregulatorische Checkpoints. Bremsen sind wichtig für Systeme, die potentiell gefährlich sind. Das Immunsystem kann als gefährlich eingestuft werden, denn es beinhaltet Zellen, die in der Lage sind, direkt andere körpereigene Zellen abzutöten. Diese Killer-Zellen werden als CD8+ T-Zellen bezeichnet. Sie erkennen mit ihren T-Zell-Rezeptoren (TZR) verschiedene Zielstrukturen. Nach Aktivierung des TZR werden intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst, die dazu führen, dass die T-Zelle eine andere Zelle abtöten kann.

Primäre Aufgabe des Immunsystems ist es, eine suffiziente Infektabwehr zu gewährleisten, ohne körpereigene Strukturen langfristig zu schädigen. CD8+ T-Zellen sind vor allem darauf spezialisiert, virusinfizierte Körperzellen abzutöten. Um den Angriff von gesunden Körperzellen zu verhindern, muss eine präzise Kontrolle der CD8+ T-Zellen implementiert sein. Zum einen werden T-Zellen im Thymus selektioniert, damit nur T-Zellen mit TZR überleben, die keine körpereigenen Strukturen erkennen. Zum anderen finden sich im gesunden Gewebe keine Botenstoffe oder immunstimulierenden Proteine, die zu einer Aktivierung von T-Zellen führen. Ausserdem sind immunregulatorische Checkpoints implementiert. Hierbei handelt es sich um negative Feedback-Mechanismen, die die Aktivierung von CD8+ T-Zellen bremsen. Diese Kontrollmechanismen sind entscheidend, denn nach Eliminierung eines Virus muss die Immunantwort gestoppt werden.

Bernhard C. Pestalozzi

Ulf Petrausch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tumoren bremsen Immunantworten

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass auch ein Tumor diese Bremsmechanismen auslösen kann und somit auf dem Bremspedal steht, um eine gegen ihn gerichtete antineoplastische Immunantwort zu verhindern. Das Zusammenspiel von Tumor und Immunsystem wurde prägnant mit dem Konzept der 3 E beschrieben: Elimination, Equilibrium, Escape [1]. In der Frühphase der Tumorentstehung wirken die Krebszellen immunogen, das heisst, sie werden durch das Immunsystem erkannt. Zellen des Immunsystems sind dann in der Lage, Krebszellen abzutöten (Elimination). Wird diese Elimination nicht oder nur zum Teil erreicht, verbleiben die Krebszellen unter Kontrolle des Immunsystems im Körper (Equilibrium). Im Verlauf können Krebszellen durch Mutationen Eigenschaften akquirieren, durch die das Immunsystem diese Krebszellen weder kontrollieren noch eliminieren kann (Escape). In dieser Phase spielen die immunregulatorischen Checkpoints eine wichtige Rolle, da sie das Immunsystem bremsen und eine suffiziente antineoplastische Immunantwort verhindern.

Hemmung des Checkpoints CTLA-4

Ein immunregulatorischer Checkpoint ist CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). Circa 48 Stunden nach der Aktivierung der T-Zelle durch den TZR wird dieses Protein auf der Zelloberfläche von CD8+ T-Zellen exprimiert. Wenn CTLA-4 seinen Liganden bindet (B7-1 und B7-2), dann löst das in der T-Zelle eine Signalkaskade aus, welche die T-Zelle hemmt. B7-1 und B7-2 werden vor allem im Lymphknoten exprimiert, können aber auch im Tumor vorhanden sein. Wie bereits in einem früheren Schlaglicht beschrieben, wurden antagonistische Antikörper (z.B. Ipilimumab) entwickelt, die die Interaktion von CTLA-4 mit seinen Liganden blockieren und somit das negative Feedback verhindern (Abb. 1A).

Dieser Ansatz wurde beim Melanom in mehreren Phase-I-, -II- und -III-Studien getestet. Es liegen nun zehn Jahre Erfahrung mit der Blockade von CTLA-4 vor. Hierbei konnten faszinierende Beobachtungen zur Wirksamkeit dieses CTLA-4-blockierenden Antikörpers gemacht werden. Patienten mit metastasierten Melanomen hatten ein statistisch signifikant verlängertes Überleben, wenn sie mit Ipilimumab behandelt wurden. Aber die antineoplastischen Effekte stellten sich anders dar als erwartet. Tumoren verschwanden nicht, sondern in ein und demselben Patienten reagierten verschiedene Melanommetastasen ganz unterschiedlich. Einige wurden langsam grösser, andere kleiner, manche blieben stabil. Damit war die klassische Einteilung des onkologischen Ansprechens gemäss den RECIST-Kriterien («Response Evaluation Criteria In Solid Tumors», basierend auf der Grössenreduktion der Metastasen) nur noch begrenzt anwendbar.

Leben mit dem Tumor

In einer der wichtigsten Studien während der Erprobung von Ipilimumab entschieden die Autoren während deren Durchführung, den Endpunkt zu ändern: Das progressionsfreie Überleben wurde durch das Gesamtüberleben ersetzt [2]. In den letzten zehn Jahren wurden ca. 4000 Patienten mit Ipilimumab behandelt. Dabei wurde folgende erstaunliche Beobachtung gemacht: 20% der Patienten sind auch nach Jahren am Leben; trotzdem konnten bei einigen Patienten fortbestehende messbare

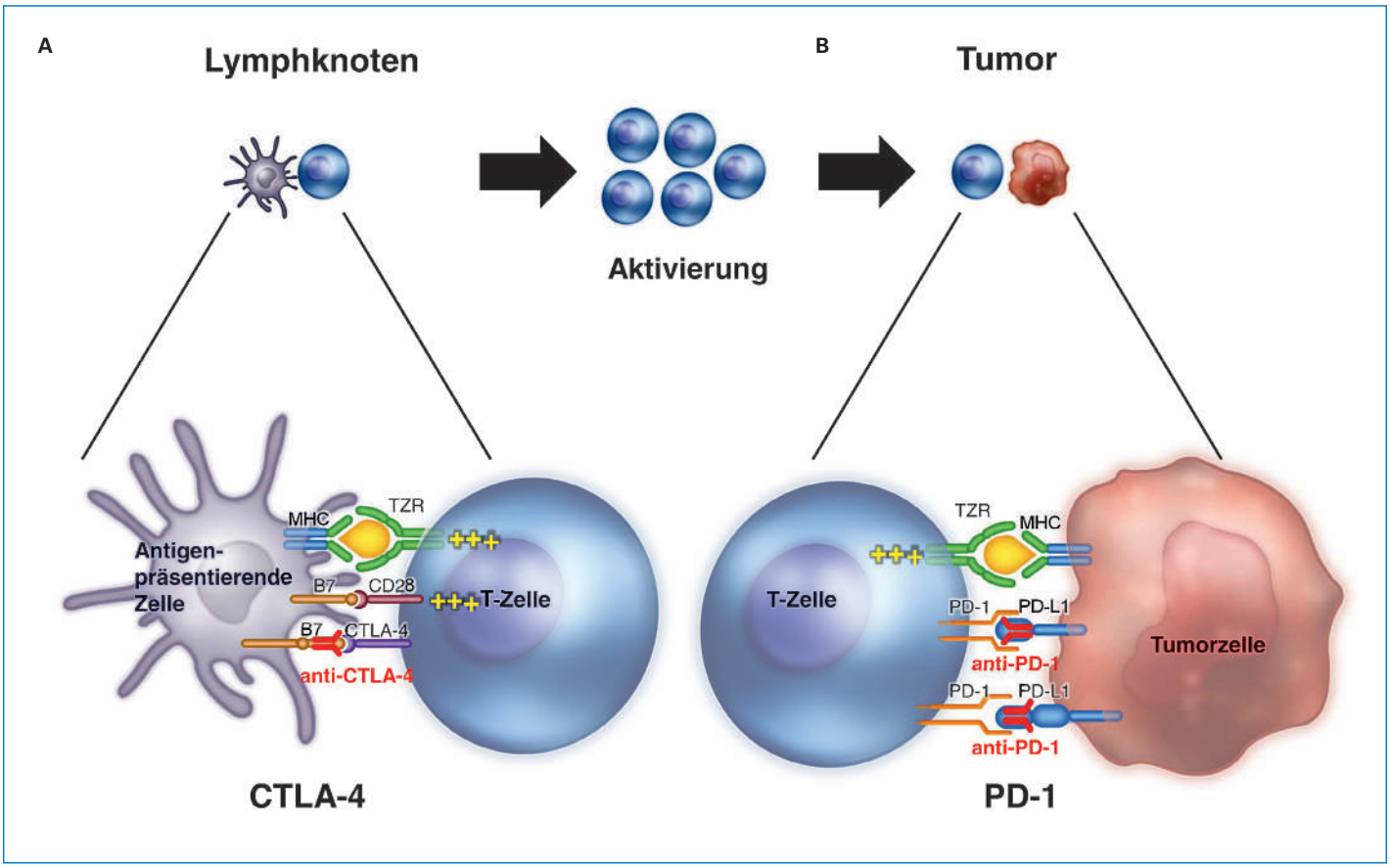

Abbildung 1

A Aktivierung der T-Zelle im Lymphknoten über den T-Zell-Rezeptor (TZR). Dieser erkennt seine Zielstruktur auf der Antigen-präsentierenden Zelle. Hierbei handelt es sich bei Tumoren um Tumorantigene, die durch den MHC-Komplex präsentiert werden. Die T-Zelle erhält ein positives Feedback durch den CD28-Rezeptor, wodurch die T-Zell-Aktivierung verstärkt wird. Durch den blockierenden anti-CTLA4-Antikörper wird der negative Feedback-Mechanismus blockiert. Dies führt zu einer ungebremsten Aktivierung. Diese aktivierten, tumorspezifischen T-Zellen können dann in den Tumor wandern.

B Effektorphase der T-Zellen im Tumor. Die T-Zellen erkennen die Tumorzelle durch den TZR. Dies signalisiert den CD8+-T-Zellen, die Tumorzelle abzutöten. Die Tumorzellen können die Lyse verhindern, indem sie PD-1L oder PD-2L exprimieren. Wenn PD-1 die Liganden PD-1L oder PD-2L erkennt, wird die CD8+-T-Zelle gehemmt. Dies kann durch blockierende Antikörper verhindert werden. (modifiziert von ASCO2013, abstract 3003).

Tumormanifestationen nachgewiesen werden. Das Immunsystem scheint in der Lage zu sein, einen neuen *status quo* zu etablieren. Metastasen werden durch das Immunsystem kontrolliert, aber nicht eliminiert. Es liegt ein neues Equilibrium vor. Dieses verändert fundamental das Selbstverständnis und den Zweck onkologischer Therapien. War es bis jetzt erklärtes Ziel, den Tumor möglichst zu eliminieren, um ein Weiterleben zu ermöglichen, so scheint die Immunmodulation ein Leben auch *mit* dem Tumor zu ermöglichen.

Die antineoplastische Immunantwort hat aber den Preis des Autoimmunphänomens in verschiedenen Organsystemen, zum Beispiel in Form von Hypophysitis oder Enteritiden. Diese Beobachtungen unterstreichen die Wichtigkeit einer Kontrolle des Immunsystems durch die immunregulatorischen Checkpoints, um eine Autoimmunität zu verhindern.

Neueste Entwicklungen

Neben der Blockade von CTLA-4 können auch andere immunregulatorische Checkpoints blockiert werden. Wie CTLA-4 wird auch PD-1 (Programmed cell death 1) auf aktivierten CD8+-T-Zellen exprimiert. Dessen Liganden (PD-1L und PD-2L) werden unter anderem im Tumor exprimiert (Abb. 1B). Antikörper, die PD-1 blockieren, haben bereits erste klinische Erfolge gebracht [3]. Und es wurde bereits auch die Kombination von CTLA-4- und PD-1-Blockade getestet [4]. Ebenfalls wurden Antikörper gegen PD-1L entwickelt und klinisch getestet. Da PD-1L vom Tumor exprimiert wird, wurde die Hypothese formuliert, dass auf diese Weise eine Immunmodulation im Tumor möglich ist, wodurch das autoimmune Nebenwirkungsprofil geringer sein müsste. Erste klinische Daten scheinen dies zu bestätigen, da kaum noch schwere Autoimmunphänomene zu beobachten waren [5]. Weitere blockierende Antikörper können gegen andere immunregulatorische Checkpoints oder aktivierende Antikörper gegen immunstimulierende Rezeptoren generiert werden (Abb. 2).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Nachweis einer klinischen Wirksamkeit von Antikörpern, die immunregulatorische Checkpoints blockieren, als erstes eindeutiges Zeichen gewertet werden kann, dass eine antineoplastische Immunmodulation möglich ist. Die

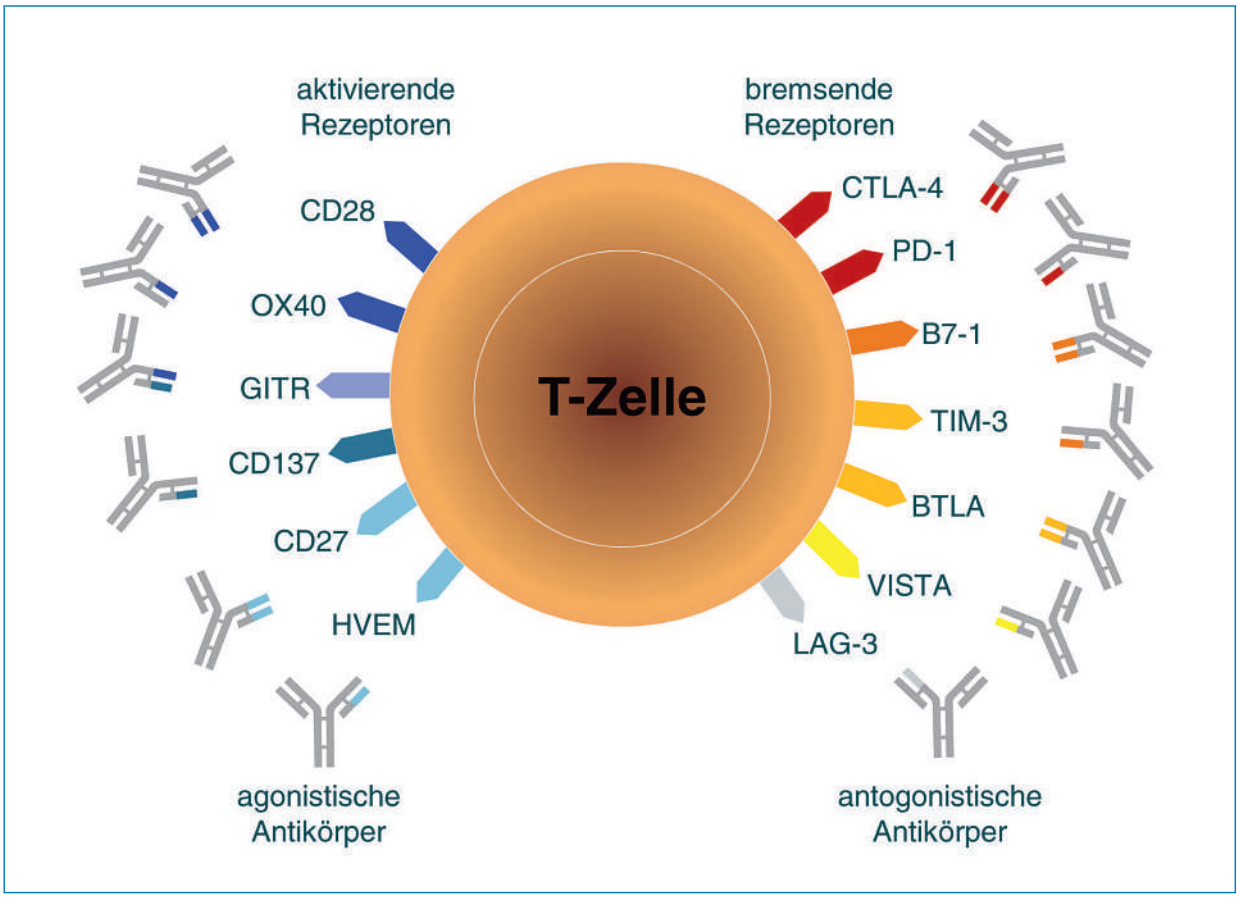

Abbildung 2
Auf T-Zellen können multiple regulatorische Rezeptoren exprimiert werden. Hierbei handelt es sich um aktivierende und bremsende Rezeptoren. Die aktivierenden Rezeptoren können mit agonistischen Antikörpern stimuliert, die bremsenden mit antagonistischen Antikörpern blockiert werden. Das therapeutische Ziel ist es, die Aktivierung der T-Zellen zu maximieren, um eine antineoplastische Immunantwort zu erzeugen. (modifiziert nach Mellmann et al. Nature. 2011;480:480–4).

Beobachtung, dass ein aktiviertes Immunsystem klinisch relevante Tumoren kontrollieren kann, verändert die Wahrnehmung von malignen Erkrankungen. Diese Entwicklung ist ein weiterer Schritt, onkologische Erkrankungen als chronische Erkrankungen zu sehen, die nicht heilbar sind, aber mit denen man hoffentlich in Zukunft länger leben kann.

Eine drängende Frage ist, ob die Blockade von immunregulatorischen Checkpoints auch bei anderen Tumorentitäten als dem Melanom wirksam ist. Die ersten klinischen Daten deuten darauf hin, dass dieser Ansatz auch beim Lungen- und Nierenzellkarzinom Wirksamkeit hat. So ist davon auszugehen, dass in Zukunft für verschiedene Krebsentitäten die Blockade von immunregulatorischen Checkpoints allein oder in Kombination mit etablierten Therapieverfahren eine therapeutische Option werden wird.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Ulf Petrausch
Oberarzt, Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
ulf.petrausch[at]usz.ch

Literatur

1 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565–70.
2 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711–23.
3 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366:2443–54.
4 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369:122–33.
5 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 2012;366:2455–65.