

Träger des Otto Naegeli-Preises 2016

Immunkontrolle von Leukämie-stammzellen

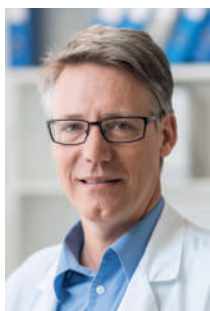
Adrian F. Ochsenbein

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Universität Bern

Unser Immunsystem kann spezifisch Antigen-exprimierende Krebszellen erkennen. Seit vielen Jahren werden deshalb Immuntherapien getestet, die das Immunsystem spezifisch gegen Krebszellen aktivieren. Durch viele dieser Immuntherapien konnte zwar das Immunsystem messbar aktiviert werden, ein klinischer Effekt im Sinne einer Reduktion des Tumors wurde jedoch selten erreicht. Durch die Weiterentwicklung molekularer Methoden und durch ein verbessertes Verständnis der molekularen Mechanismen zwischen T-Zellen und Tumorzellen wurden in den letzten Jahren neue Immuntherapien entwickelt. Die T-Zelle erkennt die Antigen-präsentierende Zelle mittels ihres T-Zell-Rezeptors. Daneben interagieren die beiden Zellen mittels verschiedener immun-aktivierender und immun-supprimierender Ligand/Rezeptor-Paare (*immune checkpoints*). Signalwege, welche die T-Zelle hemmen, können gezielt durch monoklonale Antikörper blockiert werden (immune Checkpoint-Blockade). Die ersten Studien wurden mit CTLA-4-blockierenden Antikörpern bei Melanomen durchgeführt. Durch die Blockierung von CTLA-4 werden vermehrt T-Zellen aktiviert. Die Immuntherapie zeigte gegenüber der Standard-Chemotherapie eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Weiterführende Studien untersuchten die Wirksamkeit einer Blockade der PD-1- (exprimiert auf T-Zellen) und PD-Ligand-1- (exprimiert auf Tumorzellen) Interaktion. Anti-PD-1- und Anti-PD-Ligand-1-blockierende Antikörper zeigen eine gute Wirksamkeit bei verschiedenen Tumorerkrankungen wie dem Melanom, nicht kleinzelligen Bronchuskarzinomen, Nierenzellkarzinomen und anderen. Typischerweise profitieren Patienten, bei denen eine Tumorreduktion erreicht wird, langfristig mit rückfallfreien Verläufen, bei Patienten mit metastasierenden Melanomen bis zu zehn Jahren.

Krebsstammzellen

Das Konzept, dass Krebs in einer hierarchischen Differenzierung von krankheitsinduzierenden Krebsstammzellen ausgeht, wurde initial für Leukämien dokumentiert und ist nun auch für verschiedene solide Tumoren akzeptiert. Krebsstammzellen haben die Fähigkeit,



Adrian F. Ochsenbein

Otto Naegeli-Preis für die medizinische Forschung



Der «Otto Naegeli-Preis für die medizinische Forschung» wurde 1960 zum Andenken an den 1938 verstorbenen grossen Wissenschaftler und Lehrer für Innere Medizin an der Universität Zürich, Professor Otto Naegeli, geschaffen. Der Preis gilt als einer der bedeutendsten wissenschaftlichen Preise der Schweiz; er genießt hohe internationale Anerkennung.

Der «Otto Naegeli-Preis» bezweckt die Förderung der medizinischen bzw. biomedizinischen Forschung und wird in der Regel alle zwei Jahre an Forschende in der Schweiz verliehen. Die Preissumme beträgt zurzeit CHF 200'000. Mit dem Preis sollen auch jüngere Forschende zu weiteren Leistungen angeregt werden.

sich selbst zu erneuern. Einerseits können sie sich symmetrisch in zwei neue Stammzellen teilen, andererseits können sie sich asymmetrisch in eine Stammzelle und eine differenziertere Krebszelle teilen (Abb. 1). Krebsstammzellen sind aus einer klinischen Sichtweise von Interesse, da sie gegen die meisten vorhandenen Therapien wie Chemotherapien, Bestrahlung oder zielgerichtete Medikamente wie Tyrosinkinase-Inhibitoren resistent sind. Die Tatsache, dass Immuntherapien zu Langzeitstabilisierung oder eventuell sogar zur Heilung von Patienten mit metastasierenden Melanomen führen können, lässt vermuten, dass das Immunsystem Krebsstammzellen in einem Teil der Patienten eliminieren kann. Das Verständnis der molekularen Interaktionen zwischen Krebsstammzellen und zytotoxischen T-Zellen kann deshalb zu neuen Therapieansätzen gezielt gegen Krebsstammzellen führen.

Die Leukämie gilt als paradigmatisches Beispiel einer Krebserkrankung, die von Stammzellen ausgelöst wird. Leukämienstammzellen befinden sich wie hämatopoetische Stammzellen am Beginn der hierarchischen Differenzierung. Es wird angenommen, dass die genetischen Veränderungen, die zur Leukämie führen, in hämatopoetischen Stammzellen auftreten und diese dadurch in eine Leukämienstammzelle transformieren. Leukämienstammzellen befinden sich im Knochenmark

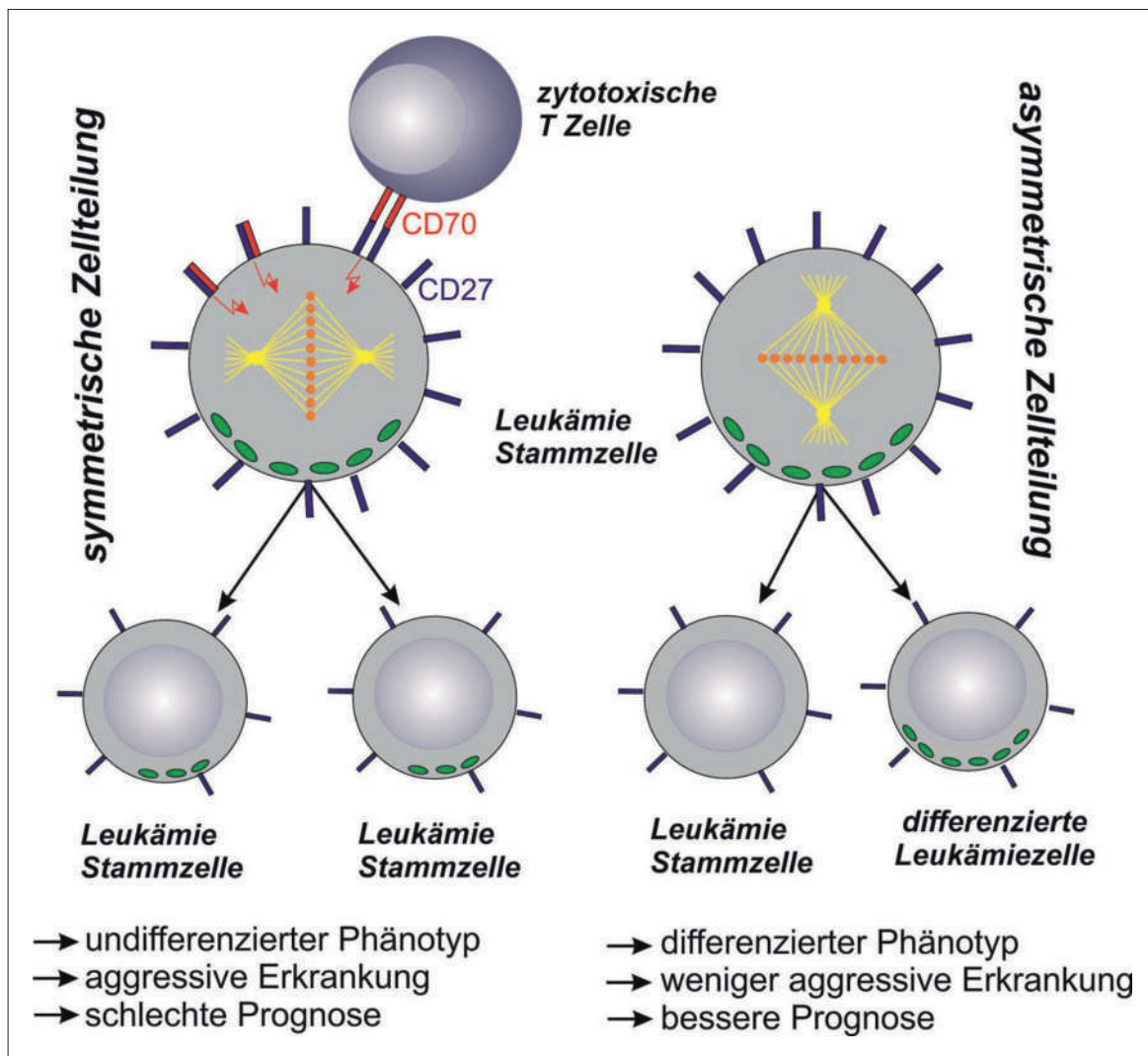


Abbildung 1: Symmetrische vs. asymmetrische Zellteilung einer Leukämie-Stammzelle. Durch die unterschiedliche Ausrichtung des Spindelapparates während der Zellteilung werden Moleküle, die mit der Differenzierung der Zelle assoziiert sind (*cell fate determinants*), unterschiedlich auf die Tochterzellen verteilt. Durch die Balance der symmetrischen vs. asymmetrischen Zellteilung einer Leukämie-Stammzelle wird deshalb die Differenzierung der Leukämie sowie deren Aggressivität bestimmt.

in einer spezialisierten Umgebung (*microenvironment*), der sogenannten Stammzellnische. Viele Funktionen der Leukämie-Stammzellen wie Quiescence (Ruhezustand), Proliferation oder Differenzierung (asymmetrische vs. symmetrische Zellteilung, Abb. 1) werden durch Interaktion mit der Nische reguliert. Forschungsergebnisse verschiedener Gruppen der letzten Jahre dokumentieren, dass leukämische und hämatopoetische Stammzellen ähnliche Mechanismen nutzen, um mit der Nische zu interagieren. Stammzellen befinden sich im Knochenmark im trabekulären Teil in enger Nachbarschaft zu Sinusoiden und anderen Blutgefäßen. Endothelzellen und perivaskuläre Zellen produzieren Chemokine und Stammzellfaktoren, die verantwortlich sind für die Aufrechterhaltung und Regulation der Stammzellen. Zusätzlich regulieren das

sympathische Nervensystem, Adipozyten und Makrophagen leukämische und hämatopoetische Stammzellen.

Immunzellen als Bestandteil der Nische

Neben der Funktion als blutbildendes Organ stellt das Knochenmark auch ein primäres und sekundäres lymphatisches Organ dar. Entsprechend findet sich im Knochenmark eine substanzielle Anzahl differenzierter T- und B-Zellen, Plasmazellen, dendritische Zellen, Neutrophile und Makrophagen. Diese Immunzellen sind somit Bestandteil der Stammzellnische und bilden eine Art «Immun-Nische». Lymphozyten stellen den grössten Teil der mononukleären Zellen im Knochenmark dar. Sie sind im gesamten Knochenmarkparen-

chym verteilt und bilden zum Teil organisierte lymphoide Aggregate. Klinische und experimentelle Daten dokumentieren eine wichtige Rolle von CD4-positiven T-Zellen in der Regulation der Hämatopoese. CD4-T-Zellen produzieren Zytokine, die für die Regulation der Hämatopoese wichtig sind, wie Interleukin-3 und GM-CSF. CD4⁺CD25⁺-regulatorische T-Zellen repräsentieren ein Drittel aller CD4-positiven T-Zellen im Knochenmark, ein Anteil, der deutlich höher ist als zum Beispiel in anderen lymphatischen Organen wie Lymphknoten oder Milz. Experimentelle Daten dokumentieren, dass regulatorische T-Zellen zur Quiescence der hämatopoetischen Stammzelle beitragen und die myeloide Differenzierung hemmen. Durch In-vivo-Mikroskopie konnte gezeigt werden, dass regulatorische T-Zellen

hämatopoetische Stammzellen umgeben. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass diese regulatorischen T-Zellen eine immunprivilegierte Nische im Knochenmark aufbauen, die hämatopoetische Stammzellen vor einer Zerstörung durch Immunzellen schützen. Diese Nische kann auch von leukämischen Stammzellen genutzt werden, um sich der Eliminierung durch Zellen des Immunsystems zu entziehen.

Die Regulation von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen während einer Immunaktivierung

Das Knochenmark muss nicht nur den kontinuierlichen Ersatz von Blutzellen während der Hämostase sichern, sondern auch auf einen erhöhten Bedarf während einer Stresssituation reagieren, zum Beispiel während einer Infektion oder einer Chemotherapie («Notfall-Hämatopoese»). Die Steuerung dieses erhöhten Bedarfs an Immunzellen während Infektionen erfolgt durch Erkennung konservierter mikrobieller Produkte mittels Toll-like-Rezeptoren und löslicher Faktoren wie Typ I- und Typ-II-Interferone (IFN) oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Daneben spielen Zell-Zell-Interaktionen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und Immunzellen eine Rolle in der Regulierung der Notfall-Hämatopoese. Das Tumornekrose-Rezeptor-(TNFR)-Superfamily-Molekül CD27 ist auf Lymphozyten und auf hämatopoetischen Stammzellen exprimiert. CD70, der einzige bekannte Ligand von CD27, wird von aktivierten lymphatischen Zellen exprimiert. Die Interaktion von CD70 und CD27 auf der hämatopoetischen Stammzelle während einer Infektion induziert die vermehrte Differenzierung der Stammzelle, wodurch es zu einer bedarfsadaptierten Produktion von Immunzellen kommt.

Verschiedene der Immunmechanismen, die hämatopoetische Stammzellen während einer bedarfsadaptierten Hämatopoese steuern, beeinflussen ebenfalls die leukämische Stammzelle. Obwohl diese Mechanismen evolutionär entstanden sind, um den erhöhten Bedarf an Immunzellen bei einer akuten Infektion sicherzustellen, können dieselben Mechanismen im Falle einer Leukämie zur Progression der Erkrankung führen. IFN α führt zur Aktivierung von ruhenden hämatopoetischen Stammzellen und zu deren Proliferation und Mobilisierung. Der gleiche Effekt wird auf Leukämie-Stammzellen der chronisch myeloischen Leukämie beobachtet. IFN α wurde während Jahrzehnten vor der Einführung von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie eingesetzt. Parallele Effekte wurden auch für das T-Zell-Effektor-Zytokin Interferon-gamma (IFN γ) doku-

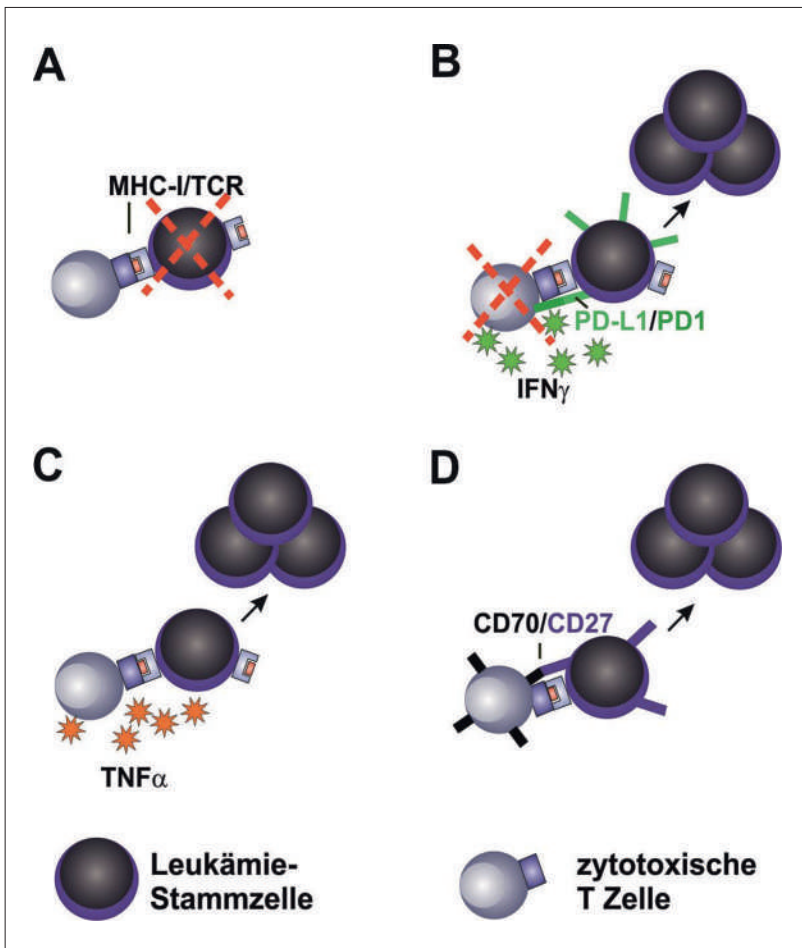


Abbildung 2: Interaktionen von zytotoxischen T-Zellen mit Leukämie-Stammzellen. Die zytotoxische T-Zelle kann durch ihren T-Zell-Rezeptor die Antigen-präsentierende Stammzelle erkennen und eliminieren (A). Eine aktivierte zytotoxische T-Zelle sezerniert Interferon-gamma (IFN γ) (B) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) (C). Beide Zytokine führen zur Proliferation der Leukämie-Stammzelle. IFN γ führt zudem zur erhöhten Expression von PD-L1 auf Leukämie-Stammzellen und dadurch zur Hemmung der zytotoxischen T-Zelle. Die Interaktion von CD70 mit CD27 auf den Leukämie-Stammzellen führt ebenfalls zur Proliferation und zusätzlich zu einem erhöhten Anteil an Zellen in symmetrischer Zellteilung (D).

mentiert (Abb. 2). IFN γ kann sowohl in hämatopoetischen wie auch in leukämischen Stammzellen zu einer erhöhten Proliferation und im Falle der Leukämie zu einer Progression der Erkrankung führen. Zudem führt IFN γ zu einer Aufregulierung des immun-supprimierenden Moleküls PD-L1 auf den Leukämiestammzellen. Dadurch verhindert die Leukämiestammzelle, dass sie von der zytotoxischen T-Zelle eliminiert wird. TNF- α führt ebenfalls zu einer erhöhten Proliferation und Expansion von hämatopoetischen und leukämischen Stammzellen, was im Falle einer Leukämie zur Krankheitsprogression führt. Von besonderem therapeutischem Interesse sind Zell-Zell-Interaktionen zwischen T-Zellen und Leukämiestammzellen, die therapeutisch blockiert werden können. Wir konnten kürzlich dokumentieren, dass die Interaktion von CD70 mit CD27 zu einer Vermehrung von leukämischen Stammzellen in der chronischen und akuten myeloischen Leukämie führt. Die Vermehrung wird induziert durch eine erhöhte Zellteilung und vor allem durch eine erhöhte Rate an symmetrischer Zellteilung (Abb. 1). Dadurch entsteht ein höherer Anteil von undifferenzierten Leukämiezellen mit gesteigerter Aggressivität. Leukämiestammzellen der chronisch myeloischen Leukämie exprimieren CD27, jedoch nicht den Liganden CD70. Der CD27-Signalweg wird ausgelöst durch Interaktion mit CD70, das auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. Interessanterweise exprimieren die aggressiveren Stammzellen der akuten myeloischen Leukämie (AML) sowohl CD27 als auch CD70. Dies bedeutet, dass die AML-Stammzellen ihre Malignität durch erhöhte Proliferation und symmetrische Zellteilung direkt aufrechterhalten können. Die

CD70/CD27-Interaktion kann in präklinischen Mausmodellen durch monoklonale Antikörper blockiert werden. Dies führt zu einer verzögerten Krankheitsentwicklung und verlängertem Überleben.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Immunmechanismen, die evolutionär entstanden sind, um hämatopoetische Stammzellen während einer Infektion zu steuern, führen im Falle einer malignen Transformation dieser hämatopoetischen Stammzelle zu einer leukämischen Stammzelle, zu deren Expansion und Krankheitsprogression. Verschiedene dieser Interaktionen können therapeutisch angegangen werden, um die Leukämiestammzelle zu eliminieren. Obwohl die Leukämie als Modellerkrankung für eine Stammzell-induzierte Krebsart gilt, ist die Krebsstammzellhypothese bei verschiedenen soliden Tumoren nun ebenfalls akzeptiert. Die Definition der molekularen Interaktionen zwischen dem Immunsystem und Krebsstammzellen wird deshalb zu neuen Therapiemöglichkeiten führen, die den Ursprung der Krebsentstehung direkt angehen.

Verdankung

Ich danke dem Schweizerischen Nationalfonds, der Schweizerischen und der Bernischen Krebsliga sowie der Berger Janser Stiftung für die Unterstützung der hier beschriebenen Projekte während vieler Jahre. Zudem danke ich Carsten Riether für die Mitwirkung beim Verfassen dieses Artikels.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Porträt

© KEYSTONE | Alessandro della Valle

Korrespondenz:

Prof. Dr. med.
Adrian Ochsenbein
Chefarzt
INSELSPITAL
Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für
Medizinische Onkologie
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern
adrian.ochsenbein
[at]insel.ch