

1

KREBS

Länger leben mit Immuntherapie

Checkpoint-Inhibitoren machen Krebszellen für das Immunsystem sichtbar

von Jörg Trojan und Florian Greten

Es war kein Aprilscherz, als das »Time Magazine« am 1. April 2013 auf der Titelseite ankündigte, wie man Krebs heilen kann. Anlass war die Gründung einer Initiative zur besseren Vernetzung von klinischen Forschern und Grundlagenwissenschaftlern, um so neue Therapieansätze wie »Checkpoint-Inhibitoren« bei malignem Melanom (schwarzem Hautkrebs), auch auf andere Krebserkrankungen übertragen zu können. Checkpoint-Inhibitoren sind der erste echte Durchbruch in der Therapie von fortgeschrittenen Krebserkrankungen.

Krebserkrankungen sind nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Jährlich erkranken fast 500 000 Menschen an Krebs und über 220 000 Menschen sterben daran. Therapiert werden solide Tumoren durch operative Entfernung, Bestrahlung und moderne Chemotherapeutika. Dazu zählen neben Zytostatika, die allgemein das Zellwachstum hemmen, inzwischen auch zielgerichtete Therapeutika: monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren. Sie greifen veränderte Proteine der Krebszelle direkt an und wirken so bei einigen Tumoren unabhängig von klassischen Chemotherapeutika. Diese systemischen, auf den gesamten Körper wirkenden Krebstherapien kommen vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien zum Einsatz. Ziel ist hierbei entweder, einen Rückfall (Rezidiv) zu verhindern oder bei einer metastasierten Tumorerkrankung das Tumorwachstum einzudämmen, so dass die Patienten länger überleben.

Durch diese multimodalen Therapiekonzepte sind bei soliden Tumorerkrankungen erhebliche Fortschritte erzielt worden. Haben sich aber Metastasen gebildet, überleben trotz modernster Chemotherapeutika und zielgerichteter Therapeutika nur sehr wenige Patienten länger als drei oder mehr Jahre. Doch für einige wenige Krebserkrankungen hat sich dies in den letzten drei Jahren durch den Einsatz sogenannter Immuntherapeutika maßgeblich geändert. (Abb. 2)

Immunzellen wehren Krebs ab

Der erste Schritt der angeborenen Immunabwehr ist unspezifisch. Fresszellen (Makrophagen)

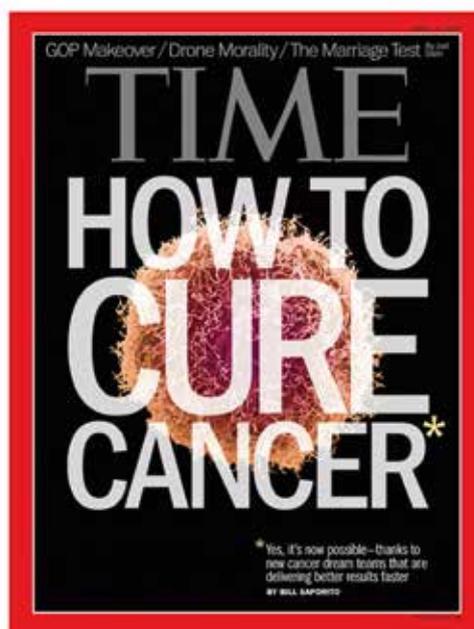
erkennen Krankheitserreger und Krebszellen und aktivieren eine Kaskade weiterer Abwehrschritte, insbesondere natürliche Killerzellen (NK-Zellen), eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten). [1] NK-Zellen erkennen Tumorzellen und infizierte Zellen mithilfe spezieller Rezeptoren, die mit sogenannten MHC-I-Molekülen auf der Oberfläche der Zielzellen interagieren. Mit diesen Molekülen geben sich Zellen gegenüber dem Immunsystem als körpereigene Zellen zu erkennen. Tumorzellen und infizierte Zellen exprimieren weniger MHC-Moleküle. Das erkennen die NK-Zellen und lösen den programmierten Zelltod (Apoptose) der Zielzelle aus.

Ein weiterer immunologischer Abwehrmechanismus, die Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), verbindet das angeborene und erworbene (adaptive) Immunsystem. Hierbei werden mit Antikörpern markierte Zielzellen durch NK-Zellen, aber auch durch dendritische Zellen und andere Zellen des Immunsystems zerstört. Voraussetzung ist, dass bereits spezifische Immunglobuline gegen Oberflächenstrukturen der Krebszelle oder des Pathogens gebildet worden sind. Nach Kontakt zwischen NK-Zellen und dem Komplex aus Antikörper und Tumorzelle oder Pathogen kommt es zur Ausschüttung von Interferon- γ und direkt zytotoxischen Proteinen, die zur Apoptose der Zielzelle führen.

Können die Tumorzellen im Rahmen der unspezifischen Immunantwort nicht eliminiert werden, startet die zweite Stufe der Immunabwehr – die adaptive Immunantwort. Diese beruht vor allem auf B- und T-Lymphozyten. Diese Zellen erkennen mithilfe von spezifischen Rezeptoren die fremde Oberfläche von Krebs-

1 Schematische Darstellung der Immunabwehr bei Krebs

2 Titelblatt des »Time Magazine« (Ausgabe vom 1. April 2013) anlässlich der Gründung einer Initiative zur besseren Vernetzung von klinischen Forschern und Grundlagenwissenschaftlern zur Bekämpfung von Krebs.



2

Literatur

- 1 Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J, The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome, *Nat Rev Cancer* 2012;12:298-306.
- 2 Quante M, Varga J, Wang TC, Greten FR, The gastrointestinal tumor microenvironment, *Gastroenterology* 2013;145:63-78.
- 3 Leach DR, Krummel MF, Allison JP, Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade, *Science* 1996;271:1734-6.
- 4 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *N Engl J Med* 2010;363:711-723.
- 5 Robert C, Long GV, Brady B, et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation, *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
- 6 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al., Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma, *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- 7 Nghiem PT, Bhatia S, Lipsos EJ, et al., PD-1 Blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-Cell carcinoma, *N Engl J Med* 2016;374:2542-52.
- 8 Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2015;372:2018-28.
- 9 Trojan J, Sarrazin C, Complete response of hepatocellular carcinoma in a patient with end-stage liver disease treated with nivolumab: wishful thinking or possible?, *Am J Gastroenterol* 2016;111:1208-9.

4 James P. Allison bei der Verleihung des Paul Ehrlich-und Ludwig Darmstaedter-Preises 2015

zellen und Pathogenen und können diese gezielt bekämpfen. Bei den T-Zellen unterscheidet man zytotoxische T-Zellen, die Krebszellen direkt angreifen können, und T-Helferzellen, die den Ablauf koordinieren und weitere Immunzellen rekrutieren können. T-Lymphozyten aktivieren darüber hinaus B-Zellen, damit diese tumorspezifische Antikörper produzieren, die zu einer dauerhaften Tumorkontrolle führen können.

Tumor-Mikromilieu: Nische für Tumorzellwachstum

Die beschriebenen komplexen immunologischen Vorgänge sind nicht auf den Tumor beschränkt, sondern spielen sich auch im sogenannten Mikromilieu des Tumors ab. (Abb. 1) Das Tumormikromilieu setzt sich neben den eigentlichen mutierten Tumorzellen aus angeborenen und adaptiven Immunzellen, Gefäßzellen und Bindegewebszellen zusammen. Diese verschiedenen Zelltypen stehen in engem Kontakt zueinander und beeinflussen sich gegenseitig. [2] Die mutierten Zellen verändern die Zellen in ihrer direkten Umgebung derart, dass diese wiederum das Tumorzellwachstum unterstützen. Tumorzellen schaffen sich auf diese Weise selber eine Nische, in der sie ideale Bedingungen für ihr ungebremses Wachstum finden. Es bilden sich einerseits neue Gefäße aus, um eine ausreichende Sauerstoffzufuhr für den Tumor zu gewährleisten. Andererseits vermehren und verändern sich die Bindegewebszellen, so dass ein belastbares »Gerüst« für den Tumor entsteht. Darüber hinaus können Tumorzellen einer Immunabwehr durch T-Zellen entgehen und das Immunsystem derartig beeinflussen, dass bestimmte angeborene Immunzellen wachstumsfördernde Botenstoffe sezernieren, welche die Tumorzellen benötigen, um sich zu teilen und um dem Zelltod zu entgehen.

Seit einigen Jahren gibt es Bemühungen, Therapien zu entwickeln, die sich gegen die Zellen im Tumormikromilieu richten, anstatt auf die eigentlichen Tumorzellen. Die erste Klasse von Medikamenten dieser Art, die zugelassen wurden, waren Angiogenese-Inhibitoren, welche darauf abzielen, die Bildung neuer Blutgefäße im Tumor zu unterbinden, um dem Tumor so die notwendige Sauerstoffzufuhr zu entziehen. Diese Klasse der Krebstherapeutika ist wirksam, wird aber bei vielen Tumoren mittlerweile als Kombinationspartner von klassischen Chemotherapeutika eingesetzt. Eine andere Art von Medikamenten stellen die so-

genannten Checkpoint-Inhibitoren dar. Sie stellen den ersten echten Durchbruch in der Therapie von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen dar.

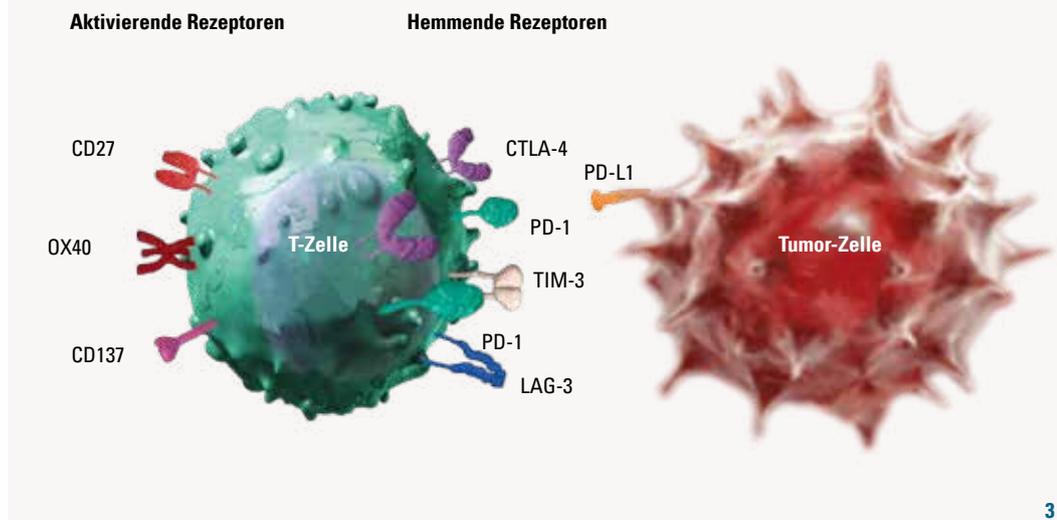
Entdeckung der Immuncheckpoint-Inhibitoren als wirksame Krebstherapie

Ein zentraler Ansatzpunkt der Immunonkologie sind die Kontrollpunkte des Immunsystems, die sogenannten Immuncheckpoints, auf der Oberfläche von T-Zellen. Sie verhindern eine überschießende Immunreaktion und auf diese Weise auch Autoimmunreaktionen. (Abb.3) Einer dieser Kontrollpunkte ist der Rezeptor CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*). 1996 entdeckte der amerikanische Immunologe James P. Allison mit seinem Team, dass Krebszellen diesen Rezeptor aktivieren können und so das Immunsystem daran hindern, eine spezifische Immunantwort auszulösen. [3] Allison wurde für diese bahnbrechende Entdeckung 2015 unter anderem mit dem Paul Ehrlich-und Ludwig Darmstaedter-Preis ausgezeichnet. (Abb. 4)

Ein weiterer therapeutisch blockierbarer Immuncheckpoint ist der Rezeptor PD-1 (*programmed death receptor 1*). Dieser kann auf zwei Arten blockiert werden: durch Antikörper gegen den Rezeptor selbst oder durch Antikörper, die den Liganden des Rezeptors (PD-L1) binden.



T-Zelle mit aktivierenden und inhibierenden Rezeptoren



Durch die gezielte Blockade des PD-1-Rezeptors können Krebszellen diesen Rezeptor nicht aktivieren. So ist eine Immunantwort gegen die Tumorzellen wieder möglich. Sie werden durch das Immunsystem erkannt und vernichtet.

Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie solider Tumorerkrankungen

Als erstes Medikament dieser neuen Wirkstoffklasse wurde 2011 der CTLA-4-Immuncheckpoint-Inhibitor Ipilimumab beim metastasierten Melanom zugelassen. [4]

Durch die Therapie mit Ipilimumab konnte die durchschnittliche Überlebenszeit deutlich verlängert werden, insbesondere gab es Patienten, bei denen Langzeitüberleben ermöglicht wurde. Typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Ipilimumab sind überschießende Immunreaktionen, wie immunvermittelte Darmentzündungen, Erkrankungen der Hormondrüsen und Hautnebenwirkungen. Die zweite Substanz dieser Klasse, die mittlerweile zur Behandlung von metastasiertem Melanom, vorbehandeltem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und vorbehandeltem Nierenzellkarzinom zugelassen wurde, ist der PD-1-Inhibitor Nivolumab, der deutlich weniger immunvermittelte Nebenwirkungen als Ipilimumab aufweist. Im Vergleich zu einer Therapie mit Dacarbazin kann bei Patienten mit metastasiertem Melanom das 1-Jahresüberleben fast verdoppelt (73 Prozent vs. 42 Prozent) werden. [5]

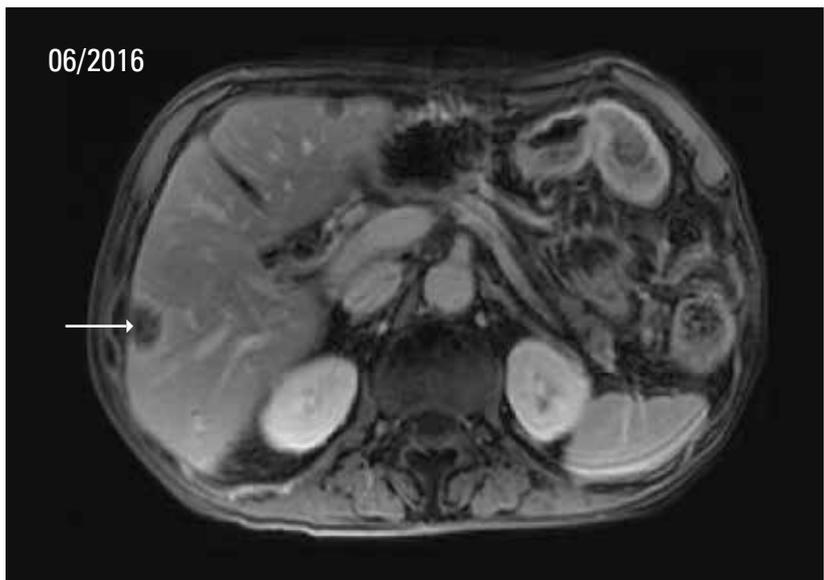
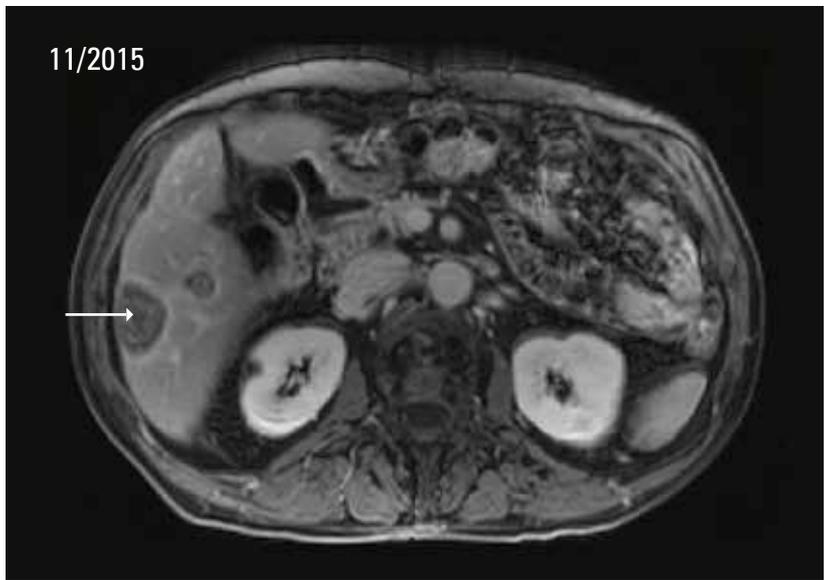
Durch die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab lässt sich das therapeutische Ansprechen und das progressionsfreie Überleben sogar noch weiter erhöhen. Was bislang für nicht möglich gehalten wurde, nämlich ein

komplettes Verschwinden des Tumors, scheint für einen kleinen Teil der Patienten möglich zu sein. Immunvermittelte schwere Nebenwirkungen, die jedoch in der Regel gut beherrschbar sind, treten unter der Kombinationsbehandlung bei bis zu 55 Prozent der Patienten auf. [6]

Ein weiterer PD-1-Blocker für die Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom mit vergleichbar gutem Nebenwirkungsprofil ist Pembrolizumab. Das Medikament wird in Kürze

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Krebszellen können Zellen in ihrer Umgebung (Mikromilieu) so verändern, dass diese ihr Wachstum unterstützen.
- Seit 1996 ist bekannt, dass Krebszellen insbesondere Checkpoint-Inhibitoren im Mikromilieu aktivieren, um einer Vernichtung durch das Immunsystem zu entgehen.
- 2010 gelang es erstmals, die mittlere Überlebensdauer bei schwarzem Hautkrebs durch die medikamentöse Blockade von Checkpoint-Inhibitoren erheblich zu verlängern.
- Bei einem kleinen Teil der Patienten verschwindet der Tumor durch eine Kombination mehrerer Checkpoint-Inhibitoren sogar ganz.
- Schwere Nebenwirkungen sind überschießende Immunreaktionen. Sie sind in der Regel gut beherrschbar.



5 MRT-Bilder eines Patienten mit deutlicher Tumorschrumpfung in der Leber unter einer Immuntherapie mit Nivolumab.

GLOSSAR

Antikörper werden von den B-Lymphozyten als Antwort des erworbenen Immunsystems ausgeschüttet. Sie binden spezifisch an Antigene und neutralisieren diese entweder direkt oder lösen weitere Immunreaktionen aus. Um Krebszellen zu vernichten, aktivieren Antikörper NK-Zellen (Antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität, ADCC).

Apoptose: Programmierter Zelltod. Sie wird ausgelöst, wenn Zellen fehlerhaft oder infiziert sind.

Checkpoint-Inhibitoren sind Rezeptoren auf T-Zellen, die eine überschießende Immunreaktion oder Autoimmunreaktionen verhindern. Krebszellen können diese Rezeptoren aktivieren, um einer Vernichtung durch Immunzellen zu entgehen.

Immunglobuline sind Antikörper. Sie werden entsprechend ihrer Funktion im Immunsystem in unterschiedliche Klassen eingeteilt.

MHC-I-Moleküle (Hauptgewebeverträglichkeitskomplex) sind für jeden Organismus spezifisch und befinden sich auf nahezu allen Körperzellen. Zellen mit abweichendem MHC-I-Komplex werden von NK-Zellen zerstört, ebenso Zellen, die weniger MHC-I auf ihrer Oberfläche exprimieren. Außerdem nutzen Zellen den MHC-I-Komplex, um T-Lymphozyten mitzuteilen, dass sie infiziert sind. Sie »präsentieren« dann Antikörper auf den MHC-I-Molekülen.

NK-Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem. Wenn sie infizierte Zellen oder Krebszellen erkennen, lösen sie die Apoptose aus.

T-Lymphozyten sind eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen und gehören zusammen mit den B-Lymphozyten zur erworbenen Immunabwehr.

Zytotoxische T-Zellen können Krebszellen direkt angreifen. **T-Helferzellen** koordinieren den Ablauf und können weitere Immunzellen rekrutieren. T-Lymphozyten aktivieren darüber hinaus B-Zellen, damit diese tumorspezifische Antikörper produzieren.

ebenfalls für die Behandlung des Merkelzellkarzinoms, eines sehr seltenen neuroendokrinen Karzinoms der Haut, zugelassen. [7] Pembrolizumab ist auch für den Einsatz bei vorbehandelten Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom mit PD-L1-Expression zugelassen. [8]

Sowohl Nivolumab und Pembrolizumab als auch die PD-L1 Blocker Atezolizumab und Avelumab werden aktuell bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen untersucht, unter anderem bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom. [9] (Abb. 5) Von großem klinischem Interesse ist es, verschiedene Immuncheckpoints beziehungsweise Signalwege, die für die Modulation der Immunantwort relevant sind, gleichzei-

tig zu hemmen. Als wichtige Zielstrukturen werden derzeit Substanzen untersucht, die weitere inhibitorische T-Zell-Rezeptoren blockieren (zum Beispiel TIM-3, *T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*; LAG-3, *lymphocyte activation gene-3*) oder aktivierende T-Zell-Rezeptoren stimulieren können (zum Beispiel Rezeptoren der Tumor-Nekrose-Faktor-Familie wie CD27, OX40, CD137). (Abb. 3) Durch die Einführung der etablierten Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie durch verschiedene immuntherapeutische Kombinationsbehandlungen ist zu erwarten, dass sich die Therapie bei einer Vielzahl von bisher nur schwer beziehungsweise zeitlich begrenzt behandelbaren fortgeschrittenen Tumorerkrankungen deutlich verbessern wird. ●



Die Autoren

Prof. Dr. Florian Greten, 44, leitet seit 2013 das Georg-Speyer-Haus, Institut für Tumorbiologie und Experimentelle Therapie. Er studierte Medizin an den Universitäten in Hamburg und Wien und war anschließend Arzt im Praktikum und Assistenzarzt in der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Ulm. Von Januar 2001 bis April 2004 forschte er in der pharmakologischen Abteilung der University of California in San Diego. Anschließend nahm er eine Stelle am Klinikum rechts der Isar in München an. 2008 habilitierte er sich dort und wurde im August 2010 zum Professor an der II. Medizinischen Klinik des Münchener Klinikums berufen. Ab Januar 2011 war er Professor am Institut für Molekulare Immunologie. Greten forscht insbesondere über die Zusammenhänge von Entzündungsprozessen und Darmkrebs und die Interaktion verschiedener Zelltypen im Tumor-Mikromilieu.

greten@gsh.uni-frankfurt.de

www.georg-speyer-haus.de/forschung/forschungsgruppen/greten/forschung.html

Prof. Dr. Jörg Trojan, 46, ist seit 2015 Professor für gastrointestinale Onkologie am Universitätsklinikum der Goethe-Universität. Von 2009 bis 2015 hatte er die Stiftungsprofessur für molekulare Marker in der Hepatologie und Gastroenterologie an der Goethe-Universität inne. Der Wissenschaftler ist Sprecher des Schwerpunkts Gastrointestinale Onkologie am Universitären Tumorzentrum Frankfurt (UCT), das als onkologisches Spitzenzentrum von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird. Nach Abschluss seines Medizinstudiums in Frankfurt, Heidelberg, Durham und Houston arbeitete Trojan am Universitätsklinikum Frankfurt und forschte am Institute of Molecular Cancer Research in Zürich. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der molekularen Tumorgenese des Leberzell- und des kolorektalen Karzinoms sowie in der Krebstherapie dieser Erkrankungen.

trojan@em.uni-frankfurt.de

www.uct-frankfurt.de/content/schwerpunkte/gastrointestinale_onkologie