

Programmed Death-1: therapeutischer Erfolg nach über 100 Jahren Krebsimmuntherapie**

Alexander Dömling* und Tad A. Holak*

Antikörper · Immunkontrollpunkt · Krebsimmuntherapie · Programmed Death 1 · Protein-Protein-Wechselwirkungen

Im Kampf gegen Krebs versuchte William Coley als Erster vor ungefähr 120 Jahren, das Immunsystem von Tumorpatienten mit bakteriellen Produkten zu manipulieren (Abbildung 1).^[1] Allerdings fand dieser Ansatz nur wenig Akzeptanz in der Klinik, da die Reproduzierbarkeit und Wirksam-

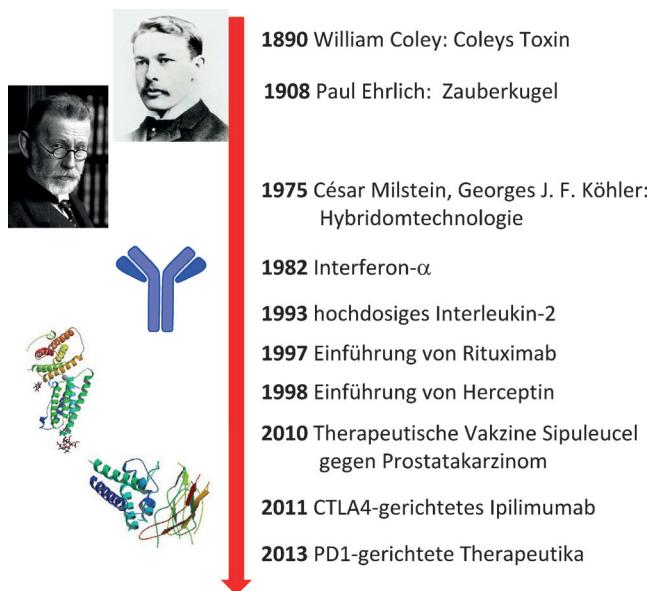


Abbildung 1. Meilensteine der Krebsimmuntherapie.

[*] Prof. A. Dömling
Department for Drug Design, University of Groningen
A. Deusinglaan 1, 9700 AD Groningen (Niederlande)
E-Mail: a.s.s.dömling@rug.nl
Homepage: <http://www.drugdesign.nl/>

Prof. T. A. Holak
Department of Organic Chemistry, Jagiellonian University
Ingardena 3, 30-060 Cracow (Polen)
E-Mail: holak@chemia.uj.edu.pl

[**] A.D. dankt den National Institutes of Health (1R01GM09708201), der Innovative Medicine Initiative (IMI) und der Qatar National Research Foundation (NPRP6-065-3-012). T.A.H. dankt für einen Marie Curie FP7-Reintegration-Grant innerhalb des 7th EC Framework Programme sowie dem Foundation for Polish Science TEAM Programme, gefinanziert durch den EU European Regional Development Fund.

keit zu gering waren und auch noch mit schweren Nebenwirkungen einherging. Am Anfang des 20. Jahrhunderts führte Paul Ehrlich das Konzept der Nutzung von Antikörpern zur Bekämpfung von Krankheiten ein – heutzutage bekannt als „Zauberkugel“ – und begründete damit seinen Ruf als Vater der Immunologie.^[2] Er postulierte, dass das Immunsystem möglicherweise den Krebs kontrollieren könnte. Erst die Einführung der Hybridomtechnologie zur effizienten Synthese monoklonaler Antikörper im Jahre 1975 durch César Milstein und Georges J. F. Köhler ermöglichte schließlich klinische Anwendungen diverser Antikörper, um Krebs zu bekämpfen.^[3] Wirklich immunstimulierende Meilensteine sind die Darreichung von Interferon- α und nachfolgend hohen Dosen von Interleukin-2 (IL-2) und zusätzlich sogenannten Lymphokin-aktivierenden Killerzellen in Patienten mit diversen Tumoren.^[4,5] Während Krebszellen attackierende Antikörper in der klinischen Anwendung etabliert sind, so ist die direkte Nutzung des eigenen Immunsystems der Patienten zur Krebsabwehr (Krebsimmuntherapie) immer noch in den unterentwickelt und hat bislang kaum nachhaltigen Erfolg vorweisen können. Neue vielversprechende klinische Studien zu Antikörpern, die auf die Protein-Protein-Wechselwirkungen des Rezeptors für programmierten Zelltod (PD) abzielen, geben jedoch Anlass zu Hoffnungen. Im vielfältigen Spektrum neuer Ansätze zur Krebsbekämpfung werden diese als „game changer“ gehandelt. Als Medikament des Jahres 2013 wurden deshalb kürzlich die immunregulierenden Antikörper gewählt, die an den PD-1-Rezeptor und seinen Liganden (PD-1L) binden und deren Wechselwirkung unterbinden.^[6]

Ein wichtiges Element des vielschichtigen Immunsystems ist das adaptive Immunsystem, welches spontan und hervorgerufen durch charakteristische Antigene zum Immungedächtnis führt. Nach dem derzeitigen Verständnis der T-Zell-Aktivierung werden im Wesentlichen zwei Signale benötigt: 1) Ein spezifisches Peptid epitop des Antigens muss auf dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) präsentiert werden, und dieser muss an den T-Zellrezeptor binden, um die Immunantwort zu spezifizieren. 2) Ein schnellerer und stärkerer Angriff auf das Pathogen, wenn es erkannt wird. Während man im letzten Jahrhundert glaubte, dass Krebs nicht immungen ist, so ist es heute experimentell etabliert, dass Tumorzellen multiple Antigene in MHCs produzieren und auch korrekt präsentieren können. Dies sollte daher auch

zu einer starken Immunantwort führen. Das Dilemma in der Krebsimmunologie ist aber, dass zwar die Patienten eine anfänglich gute Antitumor-Immunantwort zeigen, der Tumor dann aber das Immunsystem umgeht und weiterwächst. Es wurde gezeigt, dass Krebszellen das Immunsystem unterwandern können, indem sie entweder MHC und co-stimulierende Moleküle herunterregulieren oder co-inhibierende Liganden heraufregulieren. Immunkontrollpunkte verhindern normalerweise Kollateralschäden an Geweben, die hervorgerufen werden durch eine anhaltende starke Immunantwort. Moleküle dieser „check points“ binden an ihre Liganden auf Antigen-repräsentierenden Zellen (APC) und liefern damit das zweite Signal für die T-Zell-Aktivierung. Onkologen werden derzeit durch zwei Immunkontrollpunkt-Rezeptoren in Aufruhr versetzt: das zytotoxische T-Lymphozyt-assozierte Antigen-4 (CTLA-4) und „programmed death-1“ (PD-1) (Abbildung 2). Verschiedene klinische Studien wurden mit mehreren Molekülen und zwei unterschiedlichen Immunkontrollpunkt-Targets durchgeführt (Tabelle 1). Ipilimumab, 2011 in die klinische Praxis eingeführt, war das erste Therapeutikum, das einen therapeutischen Effekt bei der Immunkontrollpunkt-Inhibition gezeigt hat. Ipilimumab ist ein monoklonaler anti-CTLA-4-Antikörper, und ist aktiv bei fortgeschrittenen Melanoma. Aufgrund sei-

ner zusätzlichen Antitumor-Wirkung bei fortgeschrittenem Nierenzellkrebs wurde Ipilimumab zum Medikament der Jahre 2010 und 2012 gewählt.^[7] Unglücklicherweise wird die Ipilimumab-Therapie häufig mit Immunsystem-bedingten Toxizitäten in Verbindung gebracht.

PD-1, ein weiterer bemerkenswerter Kontrollpunkt-Rezeptor ist ein Zellmembranprotein bestehend aus 268 Aminosäuren. Dieser Rezeptor hat die Aufgabe, Toleranz aufrechtzuerhalten, die Entwicklung von Autoimmunität zu unterdrücken und die Schädigung von gesundem Gewebe während einer Infektion zu minimieren.^[8] Mehrere Moleküle, die den PD-1-Signalweg zum Ziel haben, sind zur Zeit in klinischen Studien (Tabelle 1). Die neuesten Ergebnisse der klinischen Studien von auf PD-1 oder PD-1-Ligand gerichteten Antikörpern sind sehr vielversprechend aus mehreren Gründen. Für Nivolumab und Lambrolizumab, beides monoklonale anti-PD-1, wurde auf der ASCO-Konferenz 2013 über eine bemerkenswerte Tumoraktivität berichtet. Bei Melanomen lag diese jeweils zwischen 30 und 50% Therapieansprechraten. Bei Nivolumab-Behandlung lag die Überlebensrate im 1. Jahr bei 61% und 44% im 2. Jahr.^[9,10] Ähnlich gute Resultate konnten mit anderen anti-PD-1 und anti-PD-1L-Antikörpern gezeigt werden.

Besonders interessant ist weiterhin, dass die PD-1L-Expression auf der Oberfläche von Melanomzellen als Biomarker genutzt werden kann, um eine wahrscheinlich ansprechende Patientenpopulation zu selektieren. Auch für weitere Krebsarten, u.a. für Lungen- und Nierenzellkrebs, wurden mit verschiedenen derartigen Molekülen bemerkenswerte Antitumor-Aktivitäten erreicht. Die Erforschung von auf PD1 gerichteten Therapeutika in multiplen Tumortypen wird vorangetrieben, und in den nächsten 10 Jahren werden erstaunliche neuertige Krebsterapien zugänglich gemacht werden. Zum Vergleich: Der erst kürzlich zugelassene BRAF-Kinaseinhibitor Zelboraf zielt auf Tumorzellen mit einer BRAFV600E-Mutation ab und wird in der Melanom-Therapie eingesetzt. Zu Therapiebeginn zeigt sich generell eine sehr gute Reaktion auf die Behandlung, aber schon nach kurzer Zeit von nur wenigen Monaten treten typischerweise Mutationen in der BRAF-ATP-Bindingstasche auf, und die entsprechenden Klone vermehren sich rasch, sodass die Patienten nicht mehr auf die Therapie ansprechen.^[11]

Therapeutika, die in das Immunsystem eingreifen, gelten als schwierig kontrollierbar, und häufig treten schwere Nebenwirkungen ein. Als in frühen klinischen Studien das

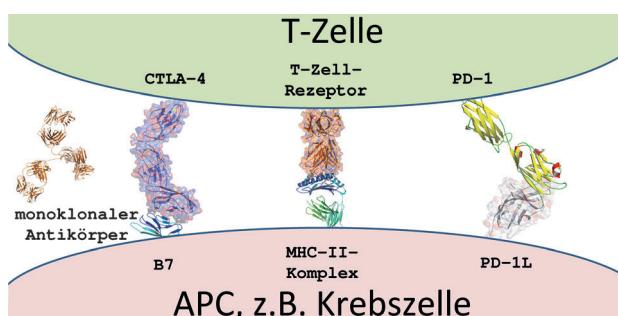


Abbildung 2. Strukturiologische Modell der Hauptinteraktionen der Antigen präsentierenden Zelle (Krebs) und der T-Zelle: der Hauptkompatibilitätskomplex auf der T-Zell-Oberfläche im Komplex mit der Krebszelle und verschiedenen unterstützenden Corezeptoren. Das PD-1/PD-1L-Interaktionsmodell basiert auf einer NMR-Struktur des humanen PD1 (PDB-Code 3M2D) und des PD-1L der Maus (PDB-Code 3BIK); TCR-MHC2-Komplex: (PDB-Code 1BD2); CTLA-4/B7-2-Komplex (PDB-Code 1I85). Hier relevante Immunkontrollpunkt-Targets der besprochenen mAbs sind CTLA-4, PD-1 und PD-1L.

Tabelle 1: Biologika gegen immunregulierende Rezeptoren, die derzeit in klinischer Prüfung sind.

Name ^[a]	Typ ^[b]	Hersteller ^[c]	Klinische Prüfung
Ipilimumab (Yervoy)	mAb gegen CTLA-4	Bristol Myers Squibb	2011 FDA-Zulassung zur Behandlung von metastasierenden Melanoma
Nivolumab	mAb gegen PD-1	Bristol Myers Squibb	Phase III: Nierenkrebs, Melanoma, NSCLC ^[a]
Lambrolizumab	mAb gegen PD-1	Merck & Co.	Phase II: Melanoma ^[a]
MPDL3280A (RG7446)	mAb gegen PD-1L	Roche-Genentech	Melanoma, solide Tumoren ^[c]
Pidilizumab	mAb gegen CTLA-4	CureTech	Phase II: Darmkrebs, Melanoma, DLBCL ^[a]
MEDI4736	mAb gegen PD-1	AstraZeneca	Phase II: Melanoma, solide Tumoren ^[a]
Tremelimumab	mAb gegen CTLA-4	Pfizer/MedImmune	Phase I/II: metastasierende Melanoma

[a] Daten von <http://www.clinicaltrials.gov> [b] mAb = klinischer Antikörper. [b] Daten von Roche Pipeline <http://www.roche.com>

CD28-Super mAb TGN1412 getestet wurde zeigten alle Patienten katastrophale, systemische Organversagen zurückzuführen auf eine unvorhergesehene, hochtoxische Cytokinausschüttung.^[12] Die sogenannten „immune related adverse events“ (irAE) der mAbs gegen Immunokontrollpunkte sind Vitiligo, Hepatitis, Thyroiditis, Hypophysitis und in besonders schweren Fällen entzündliche Colitis oder Pneumonitis. Trotzdem führen diese nur selten zum Tod (1 % in der Topalian et al. Studie;^[13] bis zur Auswertung der Analyse starben 21 % der Patienten meist durch Fortschreiten der Krankheit). Multiple klinische Studien belegen dagegen die Sicherheit der Moleküle, die auf den PD-1 Signalweg abzielen. In den Fällen mit schweren Nebenwirkungen genügt es meist die Dosis des Therapeutikums zu reduzieren für eine ausreichende Kontrolle der Toxizität. Neuere Daten zeigen weiterhin, dass Anti-PD-1 Moleküle das Ipilimumab an Effizienz und Sicherheit übertreffen.

Die experimentellen Therapien, die sich gegen die Immunkontrollpunkte des PD-1-Signalweges richten, werden jetzt schon als die aufregendsten neuen Melanom-Therapeutika gehandelt – als „Tsunami“ in der Krebstherapie –, und wurden zum Medikament des Jahres 2013 gewählt.^[6,14] Darüber hinaus wurde Lambrolizumab aufgrund der überzeugenden Daten einer klinischen Studie mit der „breakthrough designation“-Kennzeichnung der FDA versehen, die dazu dient, die Entwicklung und Zulassung von neuen, vielversprechenden Therapeutika schwerer Krankheiten zu beschleunigen. Zudem war die Kombination der CTLA-4- und PD-1-Blockaden zur Behandlung von Melanomen in einer großen Phase-1-Studie einer der Highlights der ASCO 2013.^[15] Mit der Einführung der neuartigen PD1-Immuntherapeutika sieht für viele Krebspatienten die Zukunft hoffnungsvoll aus, ebenso wie für die Wissenschaft und die Firmen, die solche Medikamente auf den Markt bringen.

Eingegangen am 8. September 2013
Online veröffentlicht am 28. Januar 2014

-
- [1] W. B. Coley, *Am. J. Med. Sci.* **1893**, 105, 487–511.
 [2] P. Ehrlich, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **1909**, 53, 273–290.
 [3] C. Milstein, *Bioessays* **1999**, 21, 966–973.
-

- [4] S. A. Sherwin, J. A. Knost, S. Fein, P. G. Abrams, K. A. Foon, J. J. Ochs, C. Schoenberger, A. E. Maluish, R. K. Oldham, *J. Am. Med. Assoc.* **1982**, 248, 2461–2466.
 [5] S. A. Rosenberg, M. T. Lotze, J. C. Yang, S. L. Topalian, A. E. Chang, D. J. Schwartzentruber, P. Aebersold, S. Leitman, W. M. Linehan, C. A. Seipp, D. E. White, S. M. Steinberg, *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, 85, 622–632.
 [6] C. Robert, J.-C. Soria, A. M. M. Eggermont, *Eur. J. Cancer* **2013**, 49, 2968–2971.
 [7] A. M. M. Eggermont, C. Robert, *Eur. J. Cancer* **2011**, 47, 2150–2157.
 [8] O. Hamid, R. D. Carjaval, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2013**, 13, 847–861.
 [9] M. Sznol, H. M. Kluger, F. S. Hodi, et al., *J. Clin. Oncol.* **2013**, 31, (Suppl.) [abstr. CRA9006].
 [10] O. Hamid, C. Robert, A. Daud, F. S. Hodi, W. J. Hwu, R. Kefford, J. D. Wolchok, P. Hersey, R. W. Joseph, J. S. Weber, R. Dronca, T. C. Gangadhar, A. Patnaik, H. Zarour, A. M. Joshua, K. Gergich, J. Elassaiss-Schaap, A. Algazi, C. Mateus, P. Boasberg, P. C. Tumeh, B. Chmielowski, S. W. Ebbinghaus, X. N. Li, S. P. Kang, A. Ribas, *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 134–144.
 [11] G. Bollag, P. Hirth, J. Tsai, J. Zhang, P. N. Ibrahim, H. Cho, W. Spevak, C. Zhang, Y. Zhang, G. Habets, E. Burton, B. Wong, G. Tsang, B. L. West, B. Powell, R. Shellooe, A. Marimuthu, H. Nguyen, K. Y. J. Zhang, D. R. Artis, J. Schlessinger, F. Su, B. Higgins, R. Iyer, K. D'Andrea, A. Koehler, M. Stumm, P. S. Lin, R. J. Lee, J. Grippo, I. Puzanov, K. B. Kim, A. Ribas, G. A. McArthur, J. A. Sosman, P. B. Chapman, K. T. Flaherty, X. W. Xu, K. L. Nathanson, K. Nolop, *Nature* **2010**, 467, 596–599.
 [12] G. Suntharalingam, M. R. Perry, S. Ward, S. J. Brett, A. Castello-Cortes, M. D. Brunner, N. Panoskaltsis, *N. Engl. J. Med.* **2006**, 355, 1018–1028.
 [13] S. L. Topalian, F. S. Hodi, J. R. Brahmer, S. N. Gettinger, D. C. Smith, D. F. McDermott, J. D. Powderly, R. D. Carvajal, J. A. Sosman, M. B. Atkins, P. D. Leming, D. R. Spigel, S. J. Antonia, L. Horn, C. G. Drake, D. M. Pardoll, L. P. Chen, W. H. Sharfman, R. A. Anders, J. M. Taube, T. L. McMiller, H. Y. Xu, A. J. Korman, M. Jure-Kunkel, S. Agrawal, D. McDonald, G. D. Kollia, A. Gupta, J. M. Wigginton, M. Sznol, *N. Engl. J. Med.* **2012**, 366, 2443–2454.
 [14] A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, 12, 489–492.
 [15] J. D. Wolchok, H. M. Kluger, M. K. Callahan, et al., *2013 ASCO Annual Meeting* **2013**, Abstract 9012; J. D. Wolchok, H. M. Kluger, M. K. Callahan, M. A. Postow, N. A. Rizvi, A. M. Leshokhin, N. H. Segal, C. E. Ariyan, R. A. Gordon, K. Reed, M. M. Burke, A. Caldwell, S. A. Kronenberg, B. U. Agunwamba, X. L. Zhang, I. Lowy, H. D. Inzunza, W. Feely, C. E. Horak, Q. Hong, A. J. Korman, J. M. Wigginton, A. Gupta, M. Sznol, *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 122–133.