Radiologe 2017 · 57:812–813
 DOI 10.1007/s00117-017-0288-x
 Online publiziert: 14. August 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

M. Preusser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Grundlagen: Signalwege und Checkpoints

Einleitung

Immuncheckpointinhibitoren sind aufgrund ihrer Wirksamkeit bei einer Reihe von Tumortypen innerhalb weniger Jahre zu einem festen Bestandteil des internistisch-onkologischen Therapiearmamentariums geworden [1, 2]. Es liegen bereits Zulassungen bei einer Reihe von Krebsarten wie dem Melanom, dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, dem Blasenkarzinom, dem Nierenzellkarzinom und anderen vor, und die aktuelle Entwicklung der Studienlandschaft im Bereich der Immunonkologie lässt eine massive Ausweitung der Indikationslage für Immuncheckpointinhibitoren über die kommenden Jahre erwarten. In diesem Artikel wird der Wirkmechanismus der wesentlichsten Immuncheckpointmoleküle zusammengefasst, um eine Grundlage zum Verständnis von klinischer Wirkung und dem Nebenwirkungsprofil dieser neuartigen Medikamente zu vermitteln.

CTLA4

„Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA4, CD152) wird an der Oberfläche von T-Zellen exprimiert und ist wesentlich an der Immunregulation beteiligt [1, 2]. Die Bindung von CTLA4 an die Rezeptoren CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen führt zu einer Inhibition der Immunzellaktivierung. Dieser Mechanismus dient physiologischerweise dazu, eine überschießende Immunreaktion und damit Autoimmunphänomene zu verhindern. Im Kontext einer Tumorerkrankung ist CTLA4 allerdings mit tumorassoziiert Immunsuppression vergesellschaftet.

Monoklonale Antikörper wie Ipilimumab oder Tremelimumab binden an CTLA4 und unterbrechen somit die Interaktion von CTLA4 mit CD80/CD86 (Abb. 1), was zu einer Unterstützung der antitumorösen Wirkung zytotoxischer T-Zellen führt. Die Wirkung von Anti-CTLA4-Antikörpern findet insbesondere in der Primingphase der Immunaktivierung in regionären Lymphknoten und nur zum Teil im Tumormilieu selbst statt.

PD1/PD-L1

„Programmed cell death protein 1“ (PD-1, CD279) ist ein immunsuppressiver Rezeptor, der vorwiegend auf T-Zellen exprimiert wird [1, 2]. PD-1 hat zwei Liganden, „programmed cell death ligand 1“ (PD-L1) und „programmed

cell death ligand 2“ (PD-L2), welche auf antigenpräsentierenden Zellen und Tumorzellen exprimiert werden und durch Bindung an PD-1 zur Deaktivierung von T-Zellen führen. PD-L1 wird auch auf der Plazenta exprimiert, was die immunologische Abstoßung der Plazenta während der Schwangerschaft verhindert. Monoklonale Antikörper gegen PD-1 (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab) oder PD-L1 (z. B. Atezolizumab, Durvalumab) verhindern die Bindung von PD-1 und PD-L1 und inhibieren damit die tumorassoziierte Immunsuppression, was zu einer Steigerung der Aktivität zytotoxischer Lymphozyten gegen Tumorzellen führt (Abb. 1).

Abb. 1 ◀ PD-1-/PD-L1-Inhibitoren und CTLA4-Inhibitoren unterbrechen T-Zell-deaktivierenden Signalkaskaden und führen damit zu einer Verstärkung der immunologischen Tumorzellzerstörung durch aktivierte zytotoxische T-Lymphozyten

Weitere Immuncheckpoint-moleküle

Inhibitoren der Moleküle CTLA4 und PD-1/PD-L1 sind die bisher am weitesten entwickelten Immuncheckpointinhibitoren. Es gibt aber zahlreiche weitere immunsuppressive Checkpoints wie KIR, LAG3, TIM-3 und andere [1, 2]. Auch gegen diese Proteine gerichtete Antikörper befinden sich in klinischen Studien und werden möglicherweise die klinische Anwendung dieser Substanzklasse erweitern. Neben inhibitorischen Immuncheckpointmolekülen existieren eine Reihe von aktivierenden Signalproteinen, wie z. B. OX40, GITR oder CD40 [1, 2]. Agonistisch wirksame Antikörper gegen diese Zielmoleküle sind in Entwicklung, um eine Verstärkung der antitumorösen Immunreaktion zu bewirken.

Ausblick

Monoklonale Antikörper gegen CTLA4, PD-1 und PD-L1 blockieren die tumorassoziierte Immunsuppression und führen damit zu einer Verstärkung der Immunantwort gegen Tumorzellen. Diese Wirkweise erklärt die teilweise zu beobachtenden paradoxen oder ungewöhnlichen klinischen Ansprechmuster wie Pseudoprogression und neuartige Nebenwirkungsprofile mit diversen Autoimmunphänomenen [3]. Neben der Entwicklung weiterer immunmodulatorischer Medikamente als Mono- oder Kombinationstherapeutika stellt derzeit die Identifizierung verlässlicher Biomarker zur Voraussage der Ansprechwahrscheinlichkeit eine große Herausforderung dar. Als potenzielle Biomarker werden derzeit die Expression von Zielmolekülen (z. B. PD-L1), die Mutationslast des Tumorgewebes und auch radiologische/nuklearmedizinische Parameter evaluiert [4]. Aufgrund der guten Wirksamkeit der Immuncheckpointinhibitoren und der meist guten Verträglichkeit ist mit einer Ausweitung der Indikationslage für diese Substanzklasse auf zahlreiche Tumortypen in der nahen Zukunft zu rechnen.

Fazit für die Praxis

- Immuncheckpointinhibitoren sind bei einer Reihe von Tumortypen zu einem unverzichtbaren Bestandteil des internistisch-onkologischen Therapieinstrumentariums geworden.
- Die aktuelle Entwicklung der Studienlandschaft im Bereich der Immunonkologie lässt eine massive Ausweitung der Indikationslage für Immuncheckpointinhibitoren über die kommenden Jahre erwarten.
- Die Identifizierung verlässlicher Biomarker zur Voraussage der Ansprechwahrscheinlichkeit stellt für die Zukunft eine große Herausforderung dar.

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof. Dr. M. Preusser
Universitätsklinik für Innere
Medizin I, Comprehensive
Cancer Center, Medizinische
Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
matthias.preusser@
meduniwien.ac.at

Acknowledgements. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Preusser erhielt Unterstützung von Böhlinger-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dome und Roche sowie Honorare für Vorträge, Beratung bzw. Mitwirkung im Verwaltungsrat von Bristol-Myers Squibb, Novartis, Gerson Lehrman Group (GLG), CMC Contrast, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Roche, Astra Zeneca und AbbVie.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Hoos A (2016) Development of immuno-oncology drugs – from CTLA4 to PD1 to the next generations.

Radiologe 2017 · 57:812–813
DOI 10.1007/s00117-017-0288-x
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

M. Preusser

Grundlagen: Signalwege und Checkpoints

Zusammenfassung

Immuncheckpointinhibitoren sind aufgrund ihrer Wirksamkeit bei einer Reihe von Tumortypen und der meist guten Verträglichkeit innerhalb weniger Jahre zu einem festen Bestandteil des internistisch-onkologischen Therapiearmamentariums geworden. In diesem Artikel wird der Wirkmechanismus der wesentlichsten Immuncheckpointmoleküle zusammengefasst, um eine Grundlage zum Verständnis von klinischer Wirkung, radiologischer Ansprechmuster und dem Nebenwirkungsprofil dieser neuartigen Medikamente zu vermitteln.

Schlüsselwörter

Immuncheckpoint · CTLA4 · PD-1 · PD-L1 · Krebs

Basic principles: signaling pathways and checkpoints

Abstract

Immune checkpoint inhibitors have shown significant antitumor activity and good tolerability in a number of cancer types and have entered the everyday oncological practice. This article briefly summarizes the mode of action of immune checkpoint inhibitors to provide a basis for the understanding of their clinical activity, radiological response patterns and adverse event profile.

Keywords

Immune checkpoint · CTLA4 · PD-1 · PD-L1 · Cancer

Nat Rev Drug Discov 15(4):235–247. doi:10.1038/nrd.2015.35

2. Sharma P, Allison JP (2015) The future of immune checkpoint therapy. Science 348(6230):56–61. doi:10.1126/science.aaa8172
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecq A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O (2016) Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer 54:139–148
4. Chen DS, Mellman I (2017) Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature 541(7637):321–330. doi:10.1038/nature21349