

Onkologie 2021 · 27:367–375
<https://doi.org/10.1007/s00761-020-00895-3>
 Angenommen: 21. Dezember 2020
 Online publiziert: 15. Januar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Thomas Böldicke

Abteilung Struktur und Funktion der Proteine, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland

Immuntherapie mit Antikörpern

Tumorentwicklung, Immunabwehr und therapeutische Antikörper

Eine zentrale Ursache bei der Krebsentstehung sind Mutationen von Genen, die an der Regulation des Zellwachstums beteiligt sind. Seit einigen Jahren werden mit Erfolg das Immunsystem aktivierende Therapien eingesetzt, da das Immunsystem oft durch die Tumorzellen blockiert wird. Immuntherapien haben das Ziel, das Wachstum der Tumorzellen durch Aktivierung von Immunzellen zu inhibieren und den Tumor zu beseitigen. Im Fokus dieses Artikels steht die antikörperbasierte Immuntherapie, da sie momentan die am häufigsten angewandte Immuntherapie ist.

Während der Tumorentwicklung kommt es oft nicht zur Eliminierung der Tumorzellen, da keine Antikörper gegen die Tumorzellen gebildet werden und die Funktion der zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen, die Tumorzellen beseitigen können, inhibiert ist. Zwei wichtige Strategien der Immuntherapie mit Antikörpern sind deshalb: der Einsatz von therapeutischen Antikörpern gegen Oberflächenmoleküle der Krebszellen, um diese für das Abwehrsystem sichtbar zu machen, das daraufhin die Tumorzellen eliminiert und der Einsatz von therapeutischen Antikörpern, um die durch die Tumorzellen vermittelte Blockade der zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen aufzuheben und so zu aktivieren. In diesem Artikel werden Ursachen der Tumorentwicklung dargestellt und ein Überblick über einzelne Phasen der Tumorentwicklung mit den verschiedenen Möglichkeiten, durch Antikörper das Tumorstadium zu hemmen, gegeben. Erklärt wird die Immunabwehr gegen Krebs und

erläutert, wie die Immunabwehr durch therapeutische Antikörper aktiviert werden kann. Es werden die Funktionen von unterschiedlichen Antikörperkonstrukten: bispezifische Antikörper, T-Zell-Therapie mit CAR, Immunzytokine, Immuntoxine und auch intrazelluläre Antikörper erklärt.

Ursachen der Tumorentwicklung

Mutationen und „driver genes“

Eine Ursache für die Krebsentstehung sind Genmutationen, die spontan oder durch äußere Faktoren, wie z. B. UV-Licht, starken Alkoholgebrauch oder übermäßiges Rauchen, entstehen können. Manche Genmutationen werden vererbt. Durch die Mutationen können Gene, die für Transkriptionsfaktoren, Wachstumsrezeptoren oder intrazelluläre Signalmoleküle kodieren, ihre Sequenz ändern. Die entsprechenden Proteine, Onkoproteine, vom Onkogen kodiert, ändern daraufhin ihre Struktur und fördern permanent das Tumorstadium. So kann sich z. B. ein Wachstumsrezeptor (HER-2) bei einer Form von Brustkrebs nach der Strukturänderung durch Dimerisierung ohne seinen Wachstumsfaktor an der Oberfläche der Tumorzellen selbst aktivieren und ständig Wachstumssignale in die Zelle geben. Im Gegensatz dazu bindet bei reguliertem Wachstum ein Wachstumsfaktor an den Rezeptor HER-2. Das führt dann zur Dimerisierung des Rezeptors und zu einem Signal in den Zellkern hinein.

Umgekehrt können auch Suppressor-moleküle, die das Tumorstadium in-

hibieren können, nach Mutationen ihrer Gene in eine inaktive Struktur übergehen (z. B. inaktives p53). Durch die Strukturänderung kann das mutierte Protein p53, das ein Transkriptionsfaktor ist, nicht mehr an die DNA binden und Gene transkribieren, die das Wachstum der Zelle inhibieren.

Während der Tumorentwicklung werden Gene selektioniert, die Mutationen aufweisen und das Wachstum eines Tumors fördern können. Diese Gene werden „driver genes“ genannt [1]. Ein Beispiel ist der vorher beschriebene mutierte HER-2-Rezeptor. Die Zahl und Größe der Zellklone, die „driver genes“ mit Mutationen enthalten, nimmt während des Alterns zu und kann wie beim Epithel-Speiseröhrenkrebs durch starken Alkoholmissbrauch und Rauchen noch verstärkt werden. Das kann bei dieser Krebsart zur Neuordnung der epithelialen Zellschicht und zum Ausbruch des Krebses führen [2].

Zusätzlich können auch DNA-Methylierungen, Umlagerungen von Chromosomenabschnitten, Chromosomen- und Chromatinverdopplungen, Histonmodifizierungen und damit einhergehende Strukturänderungen des Chromatins, verursacht durch Bindung von Chromatin-Remodeling-Protein-Komplexe an das Nukleosom, zur Krebsentstehung führen. Diese Vorgänge werden hier der Vollständigkeit halber erwähnt.

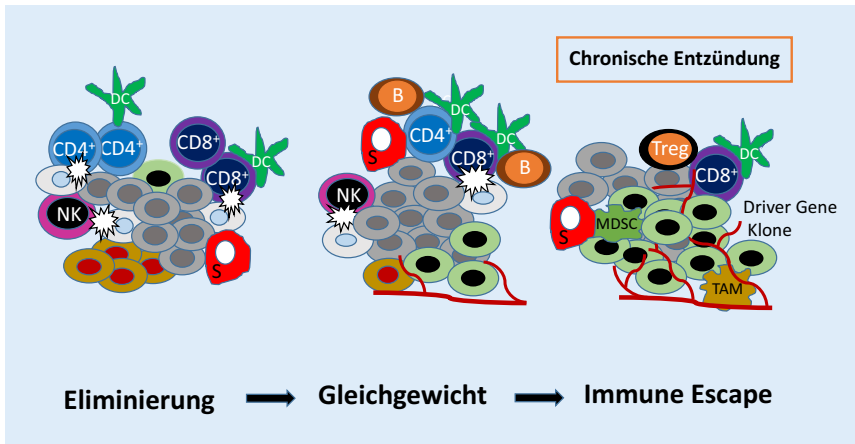


Abb. 1 ▲ Von der Tumoreliminierung zum „immune escape“. Am Anfang des Tumorwachstums können einzelne Zellklone nach Aktivierung des Immunsystems von zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen, natürlichen Killerzellen und CD4⁺-Zellen eliminiert werden. CD4⁺-T-Helfer-Zellen werden von DC aktiviert und initiieren eine spezifische Antikörperproduktion von B-Zellen in der unmittelbaren Umgebung des Tumors. Hier interagieren auch die B-Zellen mit zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen. Später entstehen neue Mutationen in Onkogenen und neue Zellklone. Es kommt zu einem Gleichgewicht zwischen Immunabwehr und Tumorwachstum. Die nächste Phase beginnt mit der Rekrutierung von immunsuppressiven Zellen (Treg, TAM und MDSC) zum Tumor und der Aktivierung von unterschiedlichen Immunzellen durch die Tumorzellen (der Einfachheit halber nicht in der Abbildung gezeigt). Klone mit Driver-Mutationen setzen sich durch (hellgrün). Es entsteht eine chronische Entzündung, und der Tumor wächst weiter („immune escape“). Gleichzeitig wachsen Blutgefäße in den Tumor. CD8⁺-Zellen zytotoxische T-Zellen, CD4⁺-Zellen in Kontakt mit B-Zellen T-Helfer-Zellen, die für die Antikörperproduktion wichtig sind, NK natürliche Killerzellen, S Stromazellen = Bindegewebszellen, DC dendritische Zelle

Die einzelnen Phasen der Tumorentwicklung und Möglichkeiten der Antikörpertherapie

Während der Krebsentstehung interagieren die Immunzellen mit den Tumorzellen (Abb. 1; [3, 4]). Dabei werden mehrere Entwicklungsphasen unterschieden [5]. Generell erfolgt die Eliminierung der Tumorzellen nach Produktion von Antikörpern, welche Proteine auf der Oberfläche der Krebszelle erkennen und an die dann unterschiedliche Immunzellen wie natürliche Killerzellen, Makrophagen, aber auch Eosinophile, Neutrophile und Mastzellen binden und die Eliminierung der Tumorzellen bewerkstelligen. Des Weiteren können durch dendritische Zellen aktivierte zytotoxische CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Zellen Tumorzellen eliminieren.

Diese Phase wird als „*immunosurveillance*“ (Überwachung des Tumorwachstums durch das Immunsystem) bezeichnet.

Auf Tumorzellen werden tumorassoziierte Antigene (TAA), die oft auf den Tumorzellen überexprimiert sind, aber

auch auf gesunden Zellen vorkommen, und tumorspezifische Antigene (Neoantigene), die nur auf Tumorzellen vorkommen, an der Oberfläche exprimiert [6]. Neoantigene entstehen durch Mutationen, verursacht durch Austausch eines einzelnen Nukleotids oder andere genetische Variationen [6]. CD8⁺-T-Zellen erkennen TAA über einen TAA-Peptid-MHCI-Komplex, der auf der Oberfläche der Tumorzellen zusätzlich zum vollständigen Molekül des TAA exprimiert wird. Und zwar mit niedriger Affinität des T-Zell-Rezeptors. Im Gegensatz dazu werden Neoantigene mit hoher Aktivität des T-Zell-Rezeptors zum Neoantigen-Peptid-MHCI-Komplex erkannt [7]. Die meisten Neoantigene sind spezifisch für einen Patienten, da sie durch Random-Mutagenese entstehen. Eine Ausnahme sind die Mutationen, die in den „driver genes“ in sog. Hot-Spot-Regionen entstehen können und in mehreren Patienten auftreten. CD4⁺-T-Zellen erkennen Tumorpeptid-MHCII-Komplex auf Tumorzellen und können diese direkt eliminieren.

Bisher sind nur wenige Neoantigene bekannt, wie z. B. mutiertes KRAS G12D

(Mutation von Glycin in Position 12 zu Asparaginsäure) bei Patienten mit metastasierendem Darmkrebs. Deshalb wurden bisher fast ausschließlich rekombinante Antikörper gegen bekannte TTA hergestellt, s. Abschnitt „Therapeutische Antikörper gegen Oberflächenmoleküle“. Interessanterweise wurde bei Pankreaskrebspatienten mit hoher Überlebensrate eine große Anzahl an Neoantigenen, dazu ein großes polyklonales T-Zell-Repertoire und eine hohe Dichte an CD8⁺-zytotoxischen T-Zell-Infiltraten entdeckt [8].

Falls der Tumor nicht eliminiert werden kann, treten die Tumorzellen in eine Gleichgewichtsphase mit dem Immunsystem ein, in welcher sich im Tumor neue Zellklone mit neuen „Driver-Genemutationen“ durchsetzen.

Im Anschluss daran kann in einer weiteren Phase, die „*immune escape*“ (Entkommen des Tumors vor der Immunantwort) genannt wird, das Immunsystem unterdrückt werden. B-Zellen produzieren keine Antikörper gegen die Tumorzellen, und die Funktion zytotoxischer CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Zellen wird durch die Tumorzellen inhibiert.

- Durch die Zugabe von Antikörpern gegen TAA der Tumorzellen und Antikörper, welche die zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Zellen wieder reaktivieren können, kann die Immunantwort wieder verstärkt werden.

In dieser Phase der Tumorentwicklung kommt es zur Sekretion von Chemokinen und Zytokinen aus den Tumorzellen [9]. Die Sekretion von Chemokinen führt zur Rekrutierung von immunsuppressiven Zellen (regulatorischen T-Zellen, Treg [10]; „myeloid-derived suppressor cells“, MDSC [11], und tumorassoziierten Makrophagen, TAM [12]) in die unmittelbare Umgebung des Tumors. Die immunsuppressiven Zellen hemmen auf unterschiedliche Weise zytotoxische CD8⁺-T-Zellen und dendritische Zellen (DC). Treg fangen IL-2 mit ihrem hochaffinen IL-2-Rezeptor aus der Umgebung ab, was für die Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen essenziell ist. Außerdem können Oberflächenrezeptoren der Treg mit entsprechenden Liganden auf der

Oberfläche der antigenpräsentierenden dendritischen Zellen interagieren, was zur Inhibierung eines aktivierenden Signalwegs und zur Inaktivierung der DC führt.

- Regulatorische T-Zellen können durch die Zugabe von Antikörpern gegen spezifische Oberflächenmoleküle (z. B. CD25) entfernt werden. So können Immunzellen wie Makrophagen oder natürliche Killerzellen an diese Antikörper auf der Oberfläche der Treg binden und dann die Eliminierung der Zellen durchführen.

MSCS und TAM können sogar durch Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-6 oder IL-8 das Wachstum der Tumorzellen fördern. IL-6 und IL-8 binden an den IL-6- oder IL-8-Rezeptor auf der Oberfläche der Tumorzellen, und so wird eine Signalkaskade in den Kern der Tumorzellen eingeleitet, die zur Expression von Wachstumsgenen führt.

- Eine Blockade des Tumorwachstums kann durch blockierende Anti-IL-6- und Anti-IL8-Antikörper verhindert werden.

Weitere Immunzellen wie Leukozyten inklusive Makrophagen werden zum Tumor transportiert und durch die Tumorzellen zur Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen wie z. B. IL-6, IL-8 und IL-10 veranlasst. Es entsteht eine chronische Entzündung [9]. Die entzündungsfördernden Zytokine regen nun wiederum Tumorzellen, Stromazellen und Immunzellen vermehrt zur Transkription von Zytokinen und Chemokinen an. Der Tumor wächst weiter.

- Die chronische Entzündung in unmittelbarer Umgebung des Tumors kann durch blockierende Antikörper gegen entzündungsfördernde Zytokine, wie z. B. IL-6, oder gegen den zugehörigen IL-6-Rezeptor blockiert werden.

Gleichzeitig kommt es zur Blutgefäßbildung im Tumor. Nährstoffe und Sauerstoff werden zum Tumor transportiert, was wiederum zum Wachstum des Tumors führt.

Onkologie 2021 · 27:367–375 <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00895-3>
© Der/die Autor(en) 2021

T. Böldicke

Immuntherapie mit Antikörpern. Tumorentwicklung, Immunabwehr und therapeutische Antikörper

Zusammenfassung

Krebsentstehung basiert auf der Anhäufung von Mutationen in Wachstumsgenen (wie z. B. Transkriptionsfaktoren, Wachstumsrezeptoren oder intrazellulären Signalmolekülen) oder in Suppressorgenen (wie z. B. p53). Während des Tumorwachstums kommt es dann zur Selektion von Zellklonen, die Mutationen in „driver genes“, die zum unkontrollierten Wachstum der Zellklone führen, enthalten. Bei allen Phasen der Tumorentwicklung (Überwachung des Tumorwachstums durch das Immunsystem, Gleichgewichtsphase, Entkommen des Tumors vor dem Immunsystem) spielen die Wechselwirkung zwischen dem Immunsystem und den Tumorzellen und die Entstehung einer chronischen Entzündung in unmittelbarer Umgebung des Tumors eine entscheidende Rolle. Die Immuntherapie ist eine Krebstherapie, die das Immunsystem aktivieren soll. Eine vielversprechende angewandte Immuntherapie basiert auf Antikörpern, die Immunzellen aktivieren, das Tumorwachstum inhibieren oder zur Eliminierung der Tumorzellen führen. Dabei werden rekombinante IgG-Antikörper oder

gentechnologisch veränderte Antikörperfragmente gegen tumorassoziierte Antigene (TAA's) einzeln oder in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt. Vielversprechend und zugelassen sind Checkpointantikörper, welche die Blockade von zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Zellen durch Tumorzellen und/oder dendritische Zellen aufheben. Andere erfolgreiche Antikörperkonstrukte sind bispezifische Antikörper (binden an T-Zelle und Tumorzelle), chimäre Antigenrezeptoren (CAR) für die T-Zell-Therapie, Immuntoxine (Antikörper fusioniert mit einem Toxin) und Immunzytokine (Antikörper fusioniert mit einem Zytokin). Außerdem haben intrazelluläre Antikörper, die erfolgreich in Xenograft-Tumor-Mausmodellen getestet worden sind, vielversprechendes therapeutisches Potenzial.

Schlüsselwörter

Phasen der Krebsentstehung · Driver Gene · Tumor assoziierte Antigene · Neoantigene · CD8⁺ - und CD4⁺-T-Zellen

Immunotherapy with antibodies. Tumor development, immune defense and therapeutic antibodies

Abstract

Tumor development is based on mutations of genes involved in cell growth (e.g. transcription factors, growth receptors or intracellular signal molecules) or in suppressor genes (e.g. p53). During tumor growth cell clones are selected, which contain driver genes, leading to uncontrolled growth of these cell clones. During all phases of tumor development (immunosurveillance, equilibrium phase, escape of the tumor from the immune system) the interaction between the immune system and the tumor cells and the development of a chronic inflammation in the tumor microenvironment play a crucial role. The aim of cancer immunotherapy is to activate the immune system. A promising immunotherapy is based on antibodies that activate immune cells, inhibit tumor growth or lead to destruction of tumor cells. Applied are recombinant IgG antibodies or genetically engineered antibody fragments against

tumor-associated antigens (TAA's). They are applied singularly or in combination with chemo- or radiotherapy. Promising are checkpoint antibodies, which abrogate blocking of cytotoxic CD8⁺ T cells and CD4⁺ T cells by tumor cells and/or dendritic cells. Other successfully applied antibodies are bispecific antibodies (recognize T-cell and tumor cell), chimeric antigen receptors (CARs) for T cell therapy, immunocytokines (cytokines fused to antibodies) and immunotoxins (toxins fused to antibodies). In addition intracellular antibodies successfully tested in xenograft tumor mouse models have promising therapeutic potential.

Keywords

Phases of tumor development · Driver genes · Tumor associated antigens · Neoantigens · CD8⁺ - and CD4⁺-T-cells

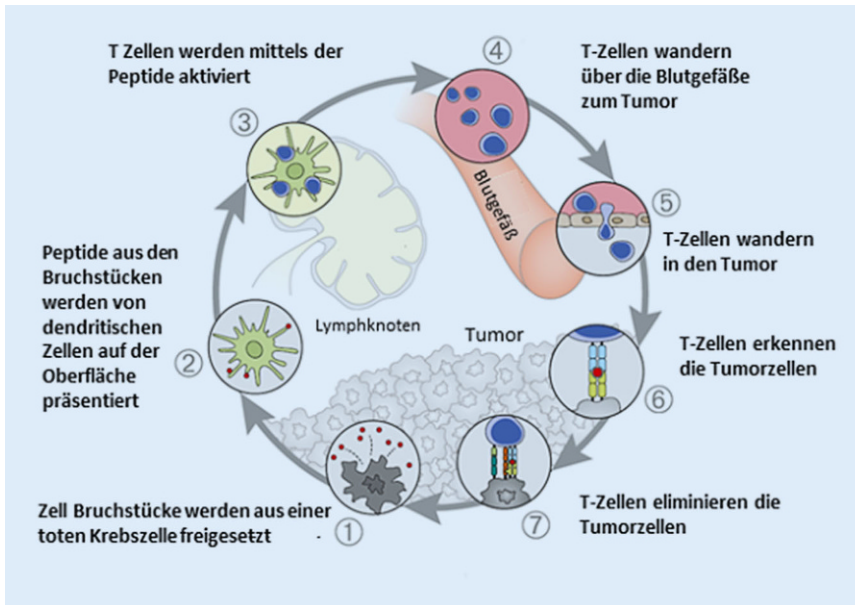


Abb. 2 ▲ Aktivierung von T-Zellen und Eliminierung der Tumorzellen. Die Aktivierung von T-Zellen und folgende Eliminierung der Tumorzellen kann in 6 Schritte eingeteilt werden, vom Freisetzen von Krebsantigenen bis zur Eliminierung von Krebszellen. (6) zeigt die Wechselwirkung zwischen T-Zell-Rezeptor (hellblau) und dem Komplex aus MHC (gelb) und Peptid (rot) auf der Tumorzelle. (7) zeigt die Wechselwirkung wie in (6). In Orange ist noch der Korezeptor des T-Zell-Rezeptors CD4 oder CD8 zu sehen und kostimulierende Moleküle (hellgrün–dunkelgrün). ([28], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

— Blockierende Antikörper gegen den vaskulären „endothelial growth factor“ (VEGF), wie z. B. Avastin, können die Ausbildung von neuen Blutgefäßen (Tumorangiogenese) im Tumor verhindern. VEGF bindet an den VEGFR-2 auf Endothelzellen, welche die Wand der Blutgefäße auskleiden. Nach Bindung von VEGF an den VEGFR-2 kommt es zu einer Signaltransduktion in den Kern und zum Wachstum der Endothelzellen und Bildung neuer Blutgefäße. Da der blockierende Antikörper gegen VEGF die Bindung an VEGFR-2 verhindert, wird die Blutgefäßbildung blockiert.

Der letzte Schritt bei der Tumorentwicklung ist die *Metastasierung*. Bei diesem Prozess werden Tumorzellen vom primären Tumor über das Blutssystem zu anderen Organen transportiert und können sich dort in neu gebildeten Kolonien ansiedeln, die dann weiter wachsen können. Dies führt oft zum Tod der Krebspatienten. Die Tumorzellen haben sich so genetisch verändert, dass der Tumor gegen alle möglichen Therapieansätze un-

empfindlicher wird. Ein Review über den Prozess der Metastasierung, der auch auf die Bildung von „prämetastatischen Nischen“ eingeht, ist Artikel [13].

— Dennoch zeigen einige Antikörper gegen Rezeptoren auf der Oberfläche von Tumorzellen einen Effekt, wenn sie bei metastasierendem Krebs eingesetzt werden. Zum Beispiel erhöht der Antikörper Cetuximab die Wirksamkeit der Behandlung, wenn er bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs zur Standardchemotherapie zusätzlich eingesetzt wird. Der Antikörper bindet an den „epithelial growth factor receptor“ (EGFR) und verhindert so, dass EGFR durch seinen Wachstumsfaktor EGF stimuliert wird und die Tumorzelle ein Wachstumssignal bekommt.

Im folgenden Abschnitt werden die Mechanismen der Immunantwort gegen den Tumor und die Ursachen für die Inhibition der Immunantwort beschrieben. Es wird erläutert, wie man das Immunsystem mithilfe von Antikörpern aktivieren kann und auch dazu einsetzt, Tumorzellen zu eliminieren.

Immunabwehr gegen Krebs und Aktivierung des Immunsystems mit Antikörpern

Es gibt zwei körpereigene Strategien, Tumoren mit dem Immunsystem zu erkennen und zu eliminieren. Am Anfang des Tumorwachstums können zytotoxische CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen (T_{H1}) nach Erkennung der Tumorzellen diese eliminieren (Abb. 1 und 2) und Tumorzellen, deren Oberflächen mit Antikörpern gegen TAA und Neoantigene auf der Oberfläche von Tumorzellen besetzt und markiert sind, von unterschiedlichen Immunzellen (Makrophagen, natürlichen Killerzellen) und dem Komplementsystem erkannt und eliminiert werden.

Tumorabwehr durch zytotoxische CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen

Aktivierung der T-Zellen über antigenpräsentierende dendritische Zellen

Dazu nehmen dendritische Zellen Zellkomponenten von apoptotischen Tumorzellen auf, wandern zu den Lymphknoten und präsentieren hier die Zellkomponenten als Peptid-MHCI oder Peptid-MHCII-Komplex auf ihrer Oberfläche den T-Zellen (Abb. 2). Zytotoxische CD8⁺-T-Zellen erkennen den Komplex aus Krebspeptid und MHCII mithilfe ihres spezifischen T-Zell-Rezeptors und Korezeptors CD8. Nach Bindung des T-Zell-Rezeptors an den MHCII-Peptid-Komplex kommt es zu einer Signalübertragung in den Kern der T-Zelle, die dadurch aktiviert wird, differenzieren und proliferieren kann. CD4⁺-T-Zellen erkennen den Tumorpeptid-MHCII-Komplex mithilfe ihres T-Zell-Rezeptors und CD4-Korezeptors auf der Oberfläche der dendritischen Zellen. Durch DC aktivierte CD4⁺-T-Helfer-Zellen (T_{H1}) sind auch in der Lage, CD8⁺-T-Zellen zu aktivieren, und T_{H2}-Zellen aktivieren auch B-Zellen nach Bindung ihres T-Zell-Rezeptors an den MHCII-Tumorpeptid-Komplex, welche die B-Zelle nach Aufnahmen des Tumorantigens auf ihrer Oberfläche exprimiert [14]. In mehreren

Schritten kann dann die B-Zelle klonal expandieren und zu antikörperproduzierenden Plasmazellen differenzieren. Die Antikörper sind dabei gegen TAA, Neoantigene, aber auch gegen überexprimierte Selbstantigene gerichtet. Neue Ergebnisse zeigen, dass B-Zellen nicht nur in Lymphknoten, sondern auch in „tumour-associated tertiary lymphoid structures“, die in ihrem Aufbau Lymphknoten ähneln, im Tumor oder der peritonealen Zone vorkommen und Antikörper produzieren können. Hier können die B-Zellen auch als antigenpräsentierende Zellen zytotoxische CD8⁺-T-Zellen aktivieren [15].

Eliminierung der Tumorzellen durch CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen

Nach der Aktivierung werden die CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen durch das Blutssystem zum Tumorgewebe transportiert und erkennen die Tumorzellen, die auch den Tumorpeptid-MHCI- bzw. Tumorpeptid-MHCII-Komplex an der Oberfläche den T-Zellen präsentieren. Die Tumorzellen präsentieren wie alle Körperzellen ihre eigenen Proteine als Peptide mit MHCI. Dazu gehören auch ihre Krebspeptide, die zu den TAA's gehören oder zu den mutierten Neoantigenen [6]. Die entsprechenden Peptid-MHCI-Komplexe werden von CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen mit unterschiedlicher Affinität erkannt. Nach Bindung der CD8⁺-zytotoxischen T-Zelle an die Tumorzelle kann diese durch Perforin, welches von den zytotoxischen T-Zellen ausgeschüttet wird und Löcher in der Tumorzelle entstehen lässt, abgetötet werden. Tumorzellen sind auch in der Lage, endogene Peptide mit MHCII an ihrer Oberfläche zu präsentieren. Nach Bindung der CD4⁺-T-Zellen (T_H1) an den Tumorpeptid-MHCII-Komplex können diese T-Zellen IFN γ und den Tumornekrosefaktor α (TNF α) sezernieren, was zur Zerstörung der Tumorzelle führt [14].

Tumorabwehr ist oft nicht effizient, da das eigene Immunsystem den Tumor nicht erkennt

Oft erkennt das eigene Immunsystem die Tumorzellen nicht und kann somit auch das Tumorwachstum nicht inhibieren. Das Immunsystem kann die Tumorzellen nicht erkennen, da die Tumorzellen die Präsentation von MHCI mit dem Tumorpeptid an der Zelloberfläche eingestellt haben und so die aktivierten zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen die Tumorzellen nicht binden und eliminieren können und außerdem können auch keine Antikörper durch die B-Zellen produziert werden, die den Immunzellen und das Komplementsystem die Tumorzellen zur Eliminierung sichtbar machen.

Tumorzellen exprimieren keine MHCI-Peptid-Komplexe an der Oberfläche

Das kann eintreten, wenn ein wichtiger Proteinkomplex in der Tumorzelle, das Proteasom, defekt ist. Das Proteasom spaltet endogene Proteine im Zytosol aller Zellen in Peptide, damit sie später mit dem MHCI-Komplex an der Zelloberfläche den zytotoxischen T-Zellen präsentiert werden können. Die Bildung des MHCI-Peptid-Komplexes findet im endoplasmatischen Retikulum, dem Transportsystem der Zelle statt, bevor er an die Zelloberfläche transportiert wird. Wichtige Bestandteile des Proteasoms, wie z.B. LMP2 oder LMP7, können in Tumorzellen herunterreguliert sein, was zur Inaktivierung des Proteasoms führt. Die Folge ist, dass keine MHCI-Tumorpeptid-Komplexe an der Oberfläche der Krebszelle den zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen präsentiert werden. Im nächsten Abschnitt wird aufgezeigt, wie sog. bispezifische Antikörper zytotoxische T-Zellen unabhängig von der Erkennung eines MHCI-Tumorpeptid-Komplexes aktivieren können.

Therapeutische Antikörper, die zytotoxische CD8⁺ T-Zellen an der Tumorzelloberfläche aktivieren, falls ein MHCI-Peptid-Komplex nicht präsentiert wird

Bispezifische Antikörper können zytotoxische CD8⁺ T-Zellen unabhängig von der Expression eines MHCI-Tumorpeptids auf der Oberfläche der Tumorzelle aktivieren. Sie bestehen aus zwei verschiedenen Antigenbindungsstellen zweier Antikörper, die miteinander fusioniert sind. Eine Antigenbindungsstelle bindet an das TAA auf der Oberfläche von Tumorzellen und die zweite Antigenbindungsstelle an CD3 (Abb. 3), ein Rezeptor, der aus mehreren Polypeptidketten besteht und zusammen mit dem T-Zell-Rezeptor für die Aktivierung der T-Zellen zuständig ist. Nach Bindung des bispezifischen Antikörpers an CD3 und das TAA entsteht eine Quervernetzung zwischen T-Zelle und Tumorzelle. Durch eine Konformationsänderung im CD3 kommt es zu einer Phosphorylierung von CD3 und zu einer Signalweiterleitung in den Kern der T-Zelle. Diese kann nun differenzieren und wachsen und die Tumorzelle eliminieren. Neu entwickelte bispezifische Antikörperkonstrukte sind vielversprechend für die Zukunft, z. B. bispezifische Antikörper, an die noch ein Inhibitor gegen ein Checkpointmolekül fusioniert ist, sodass die T-Zelle nicht von der Tumorzelle inhibiert werden kann („bifunctional checkpoint-inhibitory T cell-engagers“, CITE) [16].

Alternativ zu bispezifischen Antikörpern können auch aus Patienten isolierte autologe T-Zellen, die mit einem CAR stabil transfiziert worden sind, unabhängig von der Expression eines MHCII-Peptid-Komplexes an der Oberfläche der Krebszelle aktiviert werden. Der rekombinante CAR besteht aus einem rekombinanten Antikörperfragment (meist scFv), der das Tumoroberflächenprotein erkennt. Die Signalübertragung in die T-Zelle wird über Signalproteine von CD3 und von Korezeptoren, die an das rekombinante Antikörperfragment fusioniert sind, durchgeführt (Abb. 3). Die gentechnologisch veränderten T-Zellen des Patienten erkennen die Tumorzellen über das Antikörperfragment des CAR.

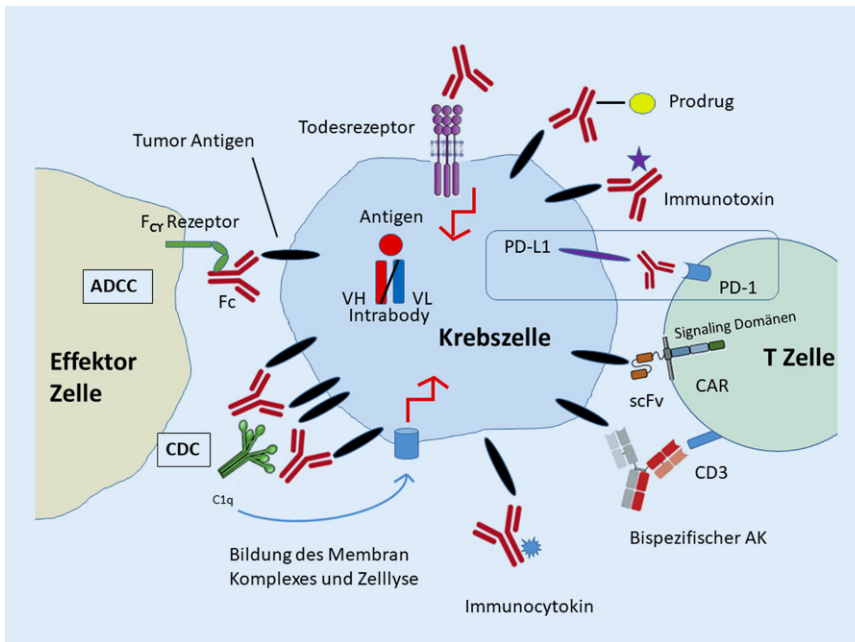


Abb. 3 ▲ Funktionsweise von therapeutischen Antikörpern. Die Abbildung zeigt die Funktionsweise von unterschiedlichen Antikörpern. Die Bindung eines agonistischen Antikörpers an einen Todesrezeptor der Krebszelle führt zu einem Signal in den Kern hinein und zur Apoptose der Krebszelle. Der intrazelluläre Antikörper („intrabody“) wird in der Regel als scFv in der Krebszelle produziert. Er besteht aus der variablen Kette der schweren (VH) und leichten Kette (VL) eines Antikörpers, die über einen Peptidlinker miteinander verbunden sind (scFv)

Nach Signalübertragung in den Kern der T-Zelle wird die Tumorzelle eliminiert. Diese Therapie ist für einige Krebsarten schon zugelassen, aber auch sehr aufwendig und hat starke Nebenwirkungen [17]. So können z. B. sehr viele Zytokine durch eine große Zahl aktivierter CAR-T-Zellen und von diesen Zellen angelockten Immunzellen freigesetzt werden, was im schlimmsten Fall tödlich ist.

Antigenpräsentierende Zellen und Tumorzellen hemmen die Aktivierung von CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen und CD4⁺-Helfer-Zellen

Dendritische Zellen und Tumorzellen können die Abwehrfunktion von zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen inhibieren. Dazu exprimieren die dendritischen Zellen und Tumorzellen den PD-1-Liganden (PD-L1) auf ihrer Zelloberfläche [18]. Der Ligand bindet an den Rezeptor „programmed cell death-1“ (PD-1) auf CD4⁺-Helfer-Zellen und CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen. Durch die Bindung von PD-1 an PD-L1 wird der aktivierende Signal-

weg der T-Zelle inhibiert. Zytotoxische T-Zellen und CD4⁺-Helfer-Zellen können auch durch das Oberflächenprotein „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4) gehemmt werden. CTLA-4 bindet an B7-1 oder B7-2 auf dendritischen Zellen, und das führt auch zur Inaktivierung der T-Zellen [18]. Die Moleküle wie PD-1 und CTLA-4 auf T-Zellen gehören zu den *Checkpointmolekülen*, da sie an einem entscheidenden Punkt der Immunabwehr diese regulieren (in diesem Fall hemmen) können. Die inhibierende Wirkung der Checkpointmoleküle kann durch blockierende Antikörper, wie im nächsten Abschnitt gezeigt, aufgehoben werden.

Aktivierung von T-Zellen durch Blockierung von Checkpointmolekülen mit therapeutischen Antikörpern

Um die Interaktion von den Checkpointmolekülen PD-1 auf der Oberfläche von zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen mit dem Liganden PD-L1 auf Tumorzellen und dendritischen Zellen zu verhindern,

können monoklonale Antikörper gegen PD-1 oder PD-L1 eingesetzt werden. Entsprechend können auch Antikörper gegen CTLA-4 eingesetzt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Blockade mit Anti-PD-1 und Anti-CTLA-4-Antikörpern auf unterschiedlichen zellulären Mechanismen beruhen [19]. Anti-PD-1-Antikörper induzieren in erster Linie das Expandieren von CD8⁺-T-Zellen, während Anti-CTLA-4-Antikörper die Expansion von ICOS⁺-T_H1-T-Zellen und CD8⁺-T-Zellen fördern können. Der Einsatz von blockierenden Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörpern führt deutlich zu einer Verlängerung der Lebenszeit bei mehreren Krebsarten. Momentan sind diese Antikörper für die Therapie verschiedenster Krebsarten zugelassen, u. a. für Melanom, Lungenkrebs, Nieren- und Blasenkrebs, aber auch gegen bestimmte Typen von Lymphom, Darm- oder Gebärmutterkrebs. Dabei werden die Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- und Anti-CTLA-4-Antikörper einzeln oder auch Anti-PD-1- bzw. Anti-PD-L1-Antikörper zusammen mit CTLA-4-Antikörpern eingesetzt wie beim fortgeschrittenen Melanom [20]. Da CTLA-4, PD-1 und PD-L1 auf verschiedenen Immunzellen vorkommen, kann das Immunsystems durch Checkpointantikörper stark aktiviert werden, und es kann auch zu einer Immunantwort gegen Normalgewebe und damit autoimmunem Nebenwirkungen führen, z. B. zu einer Kolitis.

Die Blockierung von Immuncheckpointmolekülen im Tumorgewebe ist nur dann effektiv, wenn genügend aktivierte zytotoxische CD8⁺-T-Zellen von den Lymphknoten übers Blut ins Tumorgewebe transportiert werden können, um die Tumorzellen zu eliminieren (Abb. 2). Während der Tumorangiogenese entstehen Blutgefäße, in denen die Verbindungen zwischen Endothelzellen, welche die Wand der Blutgefäße auskleiden, unterbrochen sind. Das basiert auf der starken Sekretion von VEGF aus Tumorzellen und anderen Faktoren, die von Immunzellen in der unmittelbaren Umgebung des Tumors ausgeschüttet werden. VEGF führt zur Ausbildung neuer Blutgefäße durch Aktivierung des VEGFR-2 auf Endothelzellen. Eine Kom-

bination von blockierenden Anti-VEGF-Antikörpern und blockierenden Anti-CTLA-4/PD-L1-Antikörpern wird momentan in mehreren klinischen Studien getestet. Ziel ist es, den Transport der aktivierten zytotoxischen T-Zellen von den Lymphknoten zu den Tumorzellen durch intakte Blutgefäße zu ermöglichen und dort eine Inhibierung der T-Zellen durch die Tumorzellen mit blockierenden Antikörpern gegen die Checkpointmoleküle zu verhindern. Vor Kurzem wurde eine Zulassung für eine Therapie mit Anti-PD-L1-Antikörper und Avastin (einem blockierenden Anti-VEGF-Antikörper) beim hepatozellulären Karzinom (HCC) erteilt.

Eine andere Möglichkeit, T-Zellen zu aktivieren, ist der Einsatz von Zytokinen wie z. B. IL-2 oder IL-12, die T-Zellen direkt an der Tumoroberfläche aktivieren können. Für diese Strategie werden an den C-terminalen Enden von Antikörperfragmenten, die ein TAA auf Tumorzellen erkennen, IL-2 oder IL-12 fusioniert. Die Zytokine IL-2 oder IL-12 können T-Zellen aktivieren, wenn sie den entsprechenden IL-2- oder IL-12-Rezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird, binden. Nachdem die Antikörper mit IL-2 oder IL-12 die Tumorzelle gebunden haben, kann die zytotoxische CD8⁺-T-Zelle, die an der Oberfläche den MHCII-Peptid-Komplex erkennt, durch das Zytokin aktiviert werden und die Tumorzelle eliminieren. Diese Antikörperkonstrukte werden Immunzytokine genannt. Andere Zytokine, die spezifisch mittels Antikörper zum Tumor transportiert werden, sind TNF, IL-4, IL-6, IL-10 und IFN α [21]. Momentan werden viele der entwickelten Immunzytokine in verschiedenen klinischen Phasen getestet und zeigen sehr gute Aktivität.

Tumorabwehr wird durch eigene Antikörper initiiert

Für die Tumorabwehr mit Antikörpern müssen diese zuerst von B-Zellen gebildet werden. Nach Markierung der Tumorzellen mit diesen Antikörpern kann deren Eliminierung mithilfe von natürlichen Killerzellen, Makrophagen und dem Komplementsystem eingeleitet werden.

Therapeutische Antikörper gegen Oberflächenmoleküle der Tumorzellen aktivieren Makrophagen, natürliche Killerzellen und das Komplementsystem

Eine zentrale Rolle bei der Antikörperproduktion durch B-Zellen spielen die dendritischen Zellen, die den Tumorpptid-MHCII-Komplex den CD4⁺-T-Helfer-Zellen auf der Oberfläche präsentieren müssen, damit die B-Zelle dann nach Kontakt mit der CD4⁺-T-Helfer-Zelle zur antikörperproduzierenden Plasmazelle differenzieren kann. Eigene Anti-Tumor-Antikörper können nicht gebildet werden, wenn z. B. die Entwicklung von dendritischen Zellen aus Vorläuferzellen mittels Faktoren (wie z. B. VEGF, Interleukin-10, [IL-10] oder „granulocyte/macrophage colony-stimulating factor“), die von Tumorzellen ausgeschieden werden, gestört ist. Es kommt dann zu einer Anhäufung von unreifen DC.

Wenn keine Antikörper gegen die Tumorzellen gebildet werden, können therapeutische Antikörper eingesetzt werden

Die therapeutischen Antikörper können nach der Bindung an TAAs auf der Oberfläche von Krebszellen diese markieren. Makrophagen oder natürliche Killerzellen binden dann an einen konstanten Teil (Fc-Domäne) des Antikörpers und eliminieren die Tumorzelle. Dabei binden diese Immunzellen über ihren Fc γ -Rezeptor an die Fc-Domäne des Antikörpers (Abb. 3). Dieser Abwehrmechanismus wird „antibody-dependent cell cytotoxicity“ (ADCC) genannt. Auch das Komplementprotein C1q kann an den Fc-Teil des an die Oberfläche der Tumorzelle gebundenen Antikörpers binden und danach alle anderen Komplementkomponenten binden lassen, was zur Lyse der Tumorzelle führt. Dieser Vorgang wird „complement-dependent cytotoxicity“ (CDC) genannt.

Beispiele für rekombinante therapeutische Antikörper sind Rituximab, der CD20 auf B-Zellen erkennt und beim Non-Hodgkin-Lymphom und chronischer lymphatischer Leukämie eingesetzt wird, sowie Cetuximab, der den „epi-

thelial growth factor receptor“ (EGFR) erkennt und bei Kopf-Hals-Karzinomen und Kolonkarzinomen eingesetzt wird, und Trastuzumab, der den HER2/neu-Rezeptor erkennt und bei Mammakarzinom und Magenkarzinom eingesetzt wird.

Bei den oben eingesetzten Antikörpern handelt es sich um Mausantikörper mit humanen konstanten Domänen (chimäre Antikörper) und humanisierte Antikörper, in denen nur die hypervariablen Antigenbindungsdomänen (CDRs [„complementarity determining regions“]) aus der Maus stammen. Die Ursprungsantikörper dieser gentechnologisch hergestellten Antikörper stammen alle aus der Hybridomtechnik. Zusätzlich werden heutzutage auch rekombinante voll humane IgG-Antikörper oder gentechnologisch veränderte Antikörperfragmente (wie z. B. bispezifische Antikörper, Immunzytokine oder Immuntoxine) eingesetzt. Die humanen Antikörper werden dabei aus Antikörper-Genbibliotheken mittels Phagendisplay isoliert [22, 23].

Antikörper, die spezifisch Toxine in Tumorzellen bringen

Da Tumorzellen oft nicht durch das Immunsystem eliminiert werden, kann man mithilfe von Antikörpern gegen Oberflächenproteine von Krebszellen die katalytische Domäne eines Toxins in die Tumorzelle transportieren. Diese Konstrukte werden Immuntoxine genannt (Abb. 3). Bei einem bakteriellen oder pflanzlichen Toxin, das aus einer zellbindenden Domäne, einer Translokationsdomäne (wichtig für den Transport durch die Membran der Zelle) und einer katalytischen Domäne besteht, wird die Bindungsdomäne durch ein spezifisches Antikörperfragment ersetzt. Es gibt viele Immuntoxine, die in klinischen Studien getestet werden, dennoch gibt es bisher nur drei zugelassene Immuntoxine gegen hämatologische Krebserkrankungen.

Um die Nebenwirkungen von an Antikörper gekoppelten Toxinen zu reduzieren, werden auch sog. Prodrugs in der Krebstherapie eingesetzt. Eine Strategie besteht darin, Toxine als inaktives Prodrug über einen Linker spezifisch mittels

Liganden, die an Zelloberflächenproteine binden, oder speziellen Trägern (Nanopartikeln) in die Tumorzelle zu transportieren. In der Zelle wird der Linker von einem Enzym, welches vermehrt in der Tumorzelle produziert wird, gespalten und das Prodrug zum Toxin aktiviert, welches die Tumorzelle eliminiert [24].

Last but not least: Antikörper, die in der Tumorzelle wirksam sind

Vielversprechende Anti-Krebs-Antikörper sind auch *intrazelluläre Antikörper (intrabodies)*. Diese können sowohl den Transport von Oberflächenrezeptoren an die Zelloberfläche als auch zytosolische Proteine innerhalb einer Target-Zelle inhibieren [25, 26]. Dazu werden die Gene der intrabodies mittels Transfektion oder viraler Transduktion in die Tumorzelle eingebracht. Der Vorteil der intrabodies ist ihre exzellente Spezifität, Off Target Effekte sind bisher nicht bekannt. Nach Produktion in der Tumorzelle inhibieren die intrabodies dann die Tumorentigene. Intrabodies gegen VEGFR 2 und mutiertes Ras wurden hergestellt, die das Tumorwachstum in Xenograft-Tumor-Mausmodellen inhibierten. Bisher sind noch keine intrabodies in der Klinik eingesetzt worden, da wie bei anderen gentherapeutischen Ansätzen, wie mit RNAi oder CRISPER/Cas ein tumorspezifischer Intrabody-Gen-Transfer momentan noch sehr schwierig durchzuführen ist [27].

Fazit und Ausblick

Viele therapeutische Antikörper werden momentan erfolgreich eingesetzt. Auch die Zukunft ist vielversprechend für die Immuntherapie mit Antikörpern. Ein Fortschritt könnte die Identifikation von Neoantigenen, die bei einer Tumorart bei mehreren Patienten vorkommt, mithilfe von RNA-Sequenzierung und Proteomanalyse von Einzelzellen aus Tumorgewebe sein. So könnten Nebenwirkungen reduziert werden. Attraktiv wären auch CAR-T-Zell-Therapien mit neoantigenspezifischen CAR in Gegenwart von Checkpointantikörpern.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Thomas Böldicke

Abteilung Struktur und Funktion der Proteine, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig, Deutschland
thomas.boeldicke@helmholtz-hzi.de

Danksagung. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hans Drexler für Tipps und Korrekturen am Manuskript.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Böldicke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I et al (2020) A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer* 10:555–572
- Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T et al (2019) Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature* 565:312–317
- Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G et al (2015) Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 35:185–198
- Garner H, Visser KE (2020) Immune crosstalk in cancer progression and metastatic spread: a complex conversation. *Nat Rev Immunol* 20:483–497

- Finn OJ (2018) A believer's overview of cancer immunosurveillance and immunotherapy. *J Immunol* 200:385–391
- Biernacki MA, Bleakley M (2020) Neoantigens in hematologic malignancies. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.0012114>
- Yarchoan M, Johnson BA III, Lutz ER et al (2017) Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer* 17(4):209–222
- Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN et al (2017) Identification of unique neoantigen qualities in long term pancreatic cancer survivors. *Nature* 551(7681):512–516
- Mantovani A, Allavena P, Sica A et al (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* 454:436–444
- Kim J-H, Kim BS, Lee S-K (2020) Regulatory T cells in tumor microenvironment and approach for anticancer immunotherapy. *Immune Netw* 20(1):e4
- Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V (2012) Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 12:253–268
- Zhou J, Tang Z, Gao S (2020) Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Front Oncol*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00188>
- Peinado H, Zhang H, Matei IR et al (2017) Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 17:302–317
- Tay RE, Richardson EK, Toh HC (2020) Revisiting the role of CD4+ T cells in cancer immunotherapy—new insights into old paradigms. *Cancer Gene Ther*. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-0183-x>
- Sharonov GV, Serebrovskaya EO, Yuzhakova DV et al (2020) B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 20:294–307
- Goebeler M-E, Bargou RC (2020) T cell-engaging therapies—BiTEs and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* 17:418–434
- Depil S, Duchateau P, Grupp SA et al (2020) 'Off-the-shelf' allogeneic CART cells: development and challenges. *Nat Drug Rev Discov* 19:185–199
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP (2018) Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>
- Wei SC, Levine JC, Cogdill AP et al (2017) Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD1-1 checkpoint blockade. *Cell* 170:1120–1133
- Mackiewicz J, Mackiewicz A (2017) Programmed cell death 1 checkpoint inhibitors in the treatment of patients with advanced melanoma. *Contemp Oncol* 21(1):1–5
- Murer P, Neri D (2019) Antibody-cytokine fusion proteins: a novel class of biopharmaceuticals for the therapy of cancer and of chronic inflammation. *Nat Biotechnol* 52:42–53
- Lim CC, Choong YS (2018) Lim TS High affinity matured human antibodies from naïve and synthetic antibody repertoires. In: Böldicke T (Hrsg) *Antibody engineering*. Intechopen, Anegüjt, S17–45
- Alfaleh MA, Alsaab HO, Mahmoud AB et al (2020) Phage display derived monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01986>
- Sun I-C, Yoon HY, Lim D-K et al (2020) Recent trends in situ enzyme-activatable prodrugs for targeted cancer therapy. *Bioconjugate Chem* 31:1012–1024
- Marschall ALJ, Dübel S, Böldicke T (2015) Specific in vivo knockdown of protein function by intrabodies. *MAbs* 7:1010–1035. <https://doi.org/10.1080/19420862>

-
26. Böldicke T (2017) Single domain antibodies for the knockdown of cytosolic and nuclear proteins. *Protein Sci* 26(5):925–945
 27. Doudna JA (2020) The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature* 578:229–236
 28. Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>

Hier steht eine Anzeige.

