

## Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) als therapeutisches Target in der Tumorimmuntherapie

D. Jäger<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Direktor für Medizinische Onkologie,  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT),  
Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg

Tumoren stehen während ihrer Entwicklung und Progression in steter Wechselwirkung mit dem Immunsystem, diese Tumor-Host-Interaktion beeinflusst wiederum die Biologie der Tumorerkrankung. Das Konzept der Immunosurveillance ist von Burnett begründet und in den letzten Jahren von Lloyd Old und Bob Schreiber weiter im Detail ausgearbeitet worden. Das Konzept besagt, dass eine Art Balance zwischen Tumorwachstum und Immunabwehr besteht, die auf die eine oder andere Seite verlagert werden kann, was wiederum in Tumorprogress oder Regress resultieren kann.

Es liegt nahe, diese Wechselwirkungen zwischen Tumor und Host therapeutisch beeinflussen und das unbalancierte Gleichgewicht Richtung Tumorkontrolle verschieben zu wollen, also die Immunosurveillance wieder herstellen zu wollen.

Die Identifizierung sogenannter tumorassoziierter Antigene (TAA), die überwiegend tumorspezifisch exprimiert werden, initiierte Therapiestrategien, bei denen mittels verschiedener Vakzineverfahren potente zelluläre Immunantworten gegen solche tumorassozierten Antigene induziert bzw. verstärkt werden sollten. Solche Vakzineverfahren zeigten bei wenigen Patienten klinisch messbaren Erfolg, die meisten Krankheitsverläufe blieben von solchen Vakzineansätzen unbeeinflusst. Allerdings wurden in vielen der Vakzinstudien die immunologischen Endpunkte erreicht, das heißt, dass die Initiierung bzw. Verstärkung von antigenspezifischen T-Zell-Antworten im peripheren Blut erfolgreich war, ohne direkten Einfluss auf das Tumorwachstum zu haben. Diese Beobachtungen waren Anlass, den Einfluss des Tumormilieus genauer zu untersuchen, um sogenannte Immunescape-Mechanismen von Tumoren zu verstehen. Es wurde schnell klar, dass Tumoren sich einer Vielzahl von sogenannten Escape-Mechanismen bedienen, um sich einer potenten zellulären Immunantwort zu entziehen: Tumorzellen verlieren die Expression von MHC-Klasse-I-Antigenen und werden dann von antigenspezifischen T-Zellen nicht mehr gesehen; Tumorzellen verlieren die Expression der relevanten TAAs; Tumoren umgeben sich mit einem immunfeindlichen Milieu, welches immunsupprimierende Zellen anlockt, die wiederum TAA-spezifische T-Zell-Antworten unterdrücken können. Neuere Untersuchungen zeigen etwa beim kolorektalen Karzinom (CRC), dass CRC-Metastasen aktiv Zytokine und Chemokine sezernieren oder Stromazellen und infiltrierende Immunzellen zur Produktion immunsuppressiver Zytokine und Chemokine anregen.

Welche Therapiekonzepte können nun solche Abwehrstrategien von Tumoren überwinden? Moderne Immuntherapieansätze müssen verschiedene Aspekte miteinander kombinieren: Neben der Induktion einer potenten zellulären Immunantwort muss das lokale Tumormilieu moduliert werden, um Infiltration und Killing von Effektor-T-Zellen zu ermöglichen. Die Zulassung eines ersten immunmodulierenden Antikörpers (Ipilimumab) für die Therapie des metastasierten Melanoms hat unsere Möglichkeiten einer gezielten Immunmodulation bereits erweitert. Ipilimumab blockiert einen inhibierenden Rezeptor auf zytotoxischen T-Lymphozyten und dendritischen Zellen (DCs). Durch Inhibierung dieses CTLA-4-Rezeptors wird die Herunterregulation von T-Zell-Antworten gehemmt, man löst mit dieser Substanz sozusagen die Bremse im Rahmen der T-Zellaktivierung. Dadurch können T-Zellantworten und damit Anti-Tumor-Antworten generell verstärkt werden; als typische Nebenwirkung unter Ipilimumabtherapie sieht man daher Autoimmunphänomene, häufig Kolitis, Hypophysitis, Hautreaktionen und andere. Weitere neue Substanzen, die ähnliche Mechanismen bedienen, werden in Kürze folgen (Anti- PD-1 u. a.).

Substanzen, die gezielt bestimmte Zytokine und Chemokine zum Ziel haben, um das lokale immunologische Milieu im Tumor zu beeinflussen, sind in früher klinischer Testung. Es bleibt abzuwarten, ob der Einsatz solcher immunmodulierender Medikamente in Kombination mit herkömmlichen Therapien wie Chemotherapie und Strahlentherapie die therapeutische Wirksamkeit erhöhen kann.

Die Erkenntnis, dass CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten und CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten die wesentlichen Immunzellsubsets darstellen, die für die Tumorabwehr verantwortlich sind, hat zu Therapieansätzen geführt, wo man CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten aus Patienten isoliert, diese T-Lymphozyten dann außerhalb des Körpers aktiviert und dann Patienten rückinfundiert (adoptiver T-Zell-Transfer). Es hat sich gezeigt, dass solche Ansätze bei wenigen Patienten zu klinisch bedeutsamen Remissionen geführt haben; dies konnte vor allem bei Melanompatienten gezeigt werden.

Modernere Ansätze verwenden autologe genmodifizierte T-Lymphozyten: Dabei werden T-Lymphozyten meist über Gentransfer mittels retroviraler Vektoren mit einem neuen T-Zell-Rezeptor ausgestattet, der idealerweise ein definiertes Tumorantigen erkennt, welches im Tumor überexprimiert wird, in Normalgeweben dagegen nicht oder nur auf sehr geringem Level nachweisbar sein darf. Nach chemotherapeutischer Vorbehandlung mit dem Ziel, immunsupprimierende Regulationsmechanismen im Patienten auszuschalten, werden dann solche transgenen T-Zellen in hoher Zahl rückinfundiert und vermitteln meist eine sehr starke Antitumorwirkung.

Ein hoch innovatives Konzept verwendet autologe T-Lymphozyten, die mit einem sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet werden, einem künstlichen Rezeptor, den es so in der Natur nicht gibt. Dabei fusioniert man die Antigenbindungsregion eines monoklonalen Antikörpers, der sich gegen ein TAA richtet, mit dem intrazellulären Teil eines T-Zell-Rezeptors. Dabei können bestimmte kostimulierende Moleküle mit exprimiert werden. Solche Rezeptoren müssen sich anders als T-Zell-Rezeptoren gegen

Oberflächenmoleküle richten. Dieser Therapieansatz mit CAR-modifizierten autologen T-Zellen ist hoch effektiv, deshalb spielt die sorgfältige Auswahl des Zielantigens eine besonders wichtige Rolle. Idealerweise sollten Zielantigen weitgehend tumorspezifisch exprimiert sein, da sonst die Toxizität im Normalgewebe sehr hoch sein kann. Beispielsweise mussten frühe Studien mit Her2/neu-spezifischen CAR-modifizierten T-Zellen wegen früher plötzlicher Todesfälle sehr kurz nach Infusion der autologen T-Zellen abgebrochen werden. Offenbar haben diese T-Zellen Her2/neu im Myokard erkannt und zu einem plötzlichen Herzversagen geführt. Therapieansätze mit CAR-modifizierten T-Zellen gegen CD19 dagegen waren klinisch hocheffektiv bei Patienten mit ausbehandelten B-Zell-Neoplasien, ohne erhebliche Toxizität zu verursachen. Solche modifizierten Zellen behalten die Fähigkeit, zu expandieren und sind bei einigen Patienten noch Jahre nach Transfer nachweisbar.

Uns stehen heute eine ganze Reihe neuartiger Substanzen und Therapiekonzepte zur Verfügung, die entweder die patienteneigene Immunantwort gegen Tumor verstärken können, oder Therapiekonzepte, bei denen man eine ex vivo modifizierte T-Zelle generiert, die hohe Antitumoreffektivität besitzt, und dann in hoher Zahl infundiert. Solche Ansätze sind effektiv, je nach Zielantigen sehr tumorzellselektiv, und sie sind in der Lage, bei einigen Patienten Langzeitremissionen zu bewirken. Der Einsatz solcher neuer Therapieverfahren setzt voraus, dass individuelle Patienten einer aufwendigen molekularen und immunologischen Diagnostik unterzogen werden müssen, um für die individuelle Patientensituation die geeignete Therapiemodalität zu finden.

**Interessenkonflikt:** Keiner

#### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1324904>  
 Arzneimittelforschung 2012; 62, Suppl. 1: S9–S10  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·  
 ISSN 0004-4172

Please note that the print version was published with a different, incorrect DOI. The correct DOI is the one shown here.