KEM.

Kompetenz
Exzellenz
Menschlichkeit

Lungentag an den KEM

KEM.

Lungenkrebs: Neue Therapieansätze: Was ist eine Immuntherapie?

PD Dr. med. Daniel C. Christoph

Klinik für Internistische Onkologie/Hämatologie mit integrierter Palliativmedizin

Die 4 Säulen der Onkologie

Vorbeugung & Früherkennung

Verhindere jede Krebserkrankung, die verhindert werden kann.

Behandlung

Behandle alle Krebserkrankungen, die nicht verhindert werden konnten.

Heilung

Heile alle Krebserkrankungen, die geheilt werden können.

Palliativ-medizin

Linder die Beschwerden einer Krebserkrankung, wenn die Ursache der Krankheit nicht zu bekämpfen ist. Ermögliche ein selbstbestimmtes Leben.

Vorsorge, Früherkennung & Behandlung bei Krebs

Vorsorge & Früherkennung

Erkennung und Entfernung von Krebsursachen.

Aufklärung über Risikofaktoren für Krebs, z.B. Übergewicht, Ernährung (zu wenig Früchte und Gemüse), Bewegungsmangel, Rauchen, Alkohol

Vermeidung der Risikofaktoren

Falls nicht möglich

Frühe Diagnose

Screening (z.B. Mammographie, PSA Screening, Darmspiegelung) zur frühzeitigen Erkennung von Tumoren, die durch frühe Therapie mit größerer Wahrscheinlichkeit geheilt werden können.

Biomarker
Bedeutung einer qualitativ hochwertigen und zuverlässigen Biomarkertestung.

Operation

Operation, um den Tumor komplett oder so vollständig wie möglich zu entfernen.

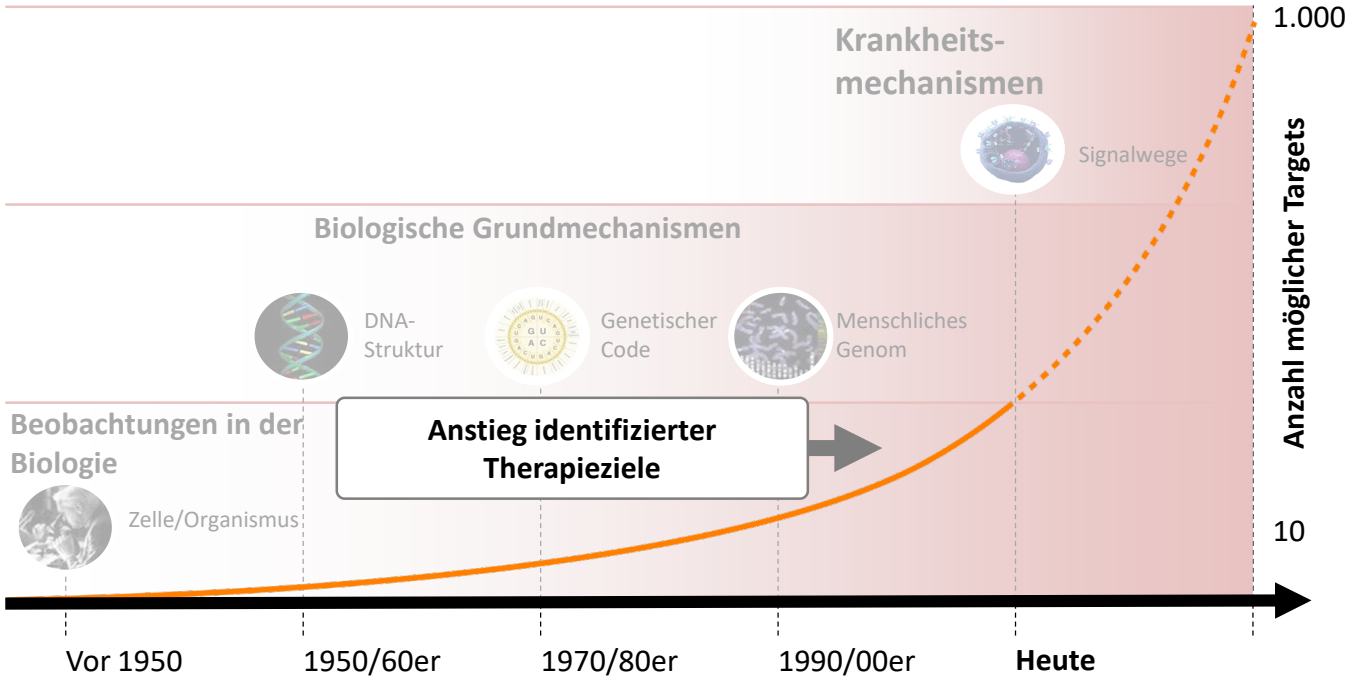
Behandlung

Strahlentherapie gezielt auf den Tumor gerichtet, um Tumorzellen zu vernichten.

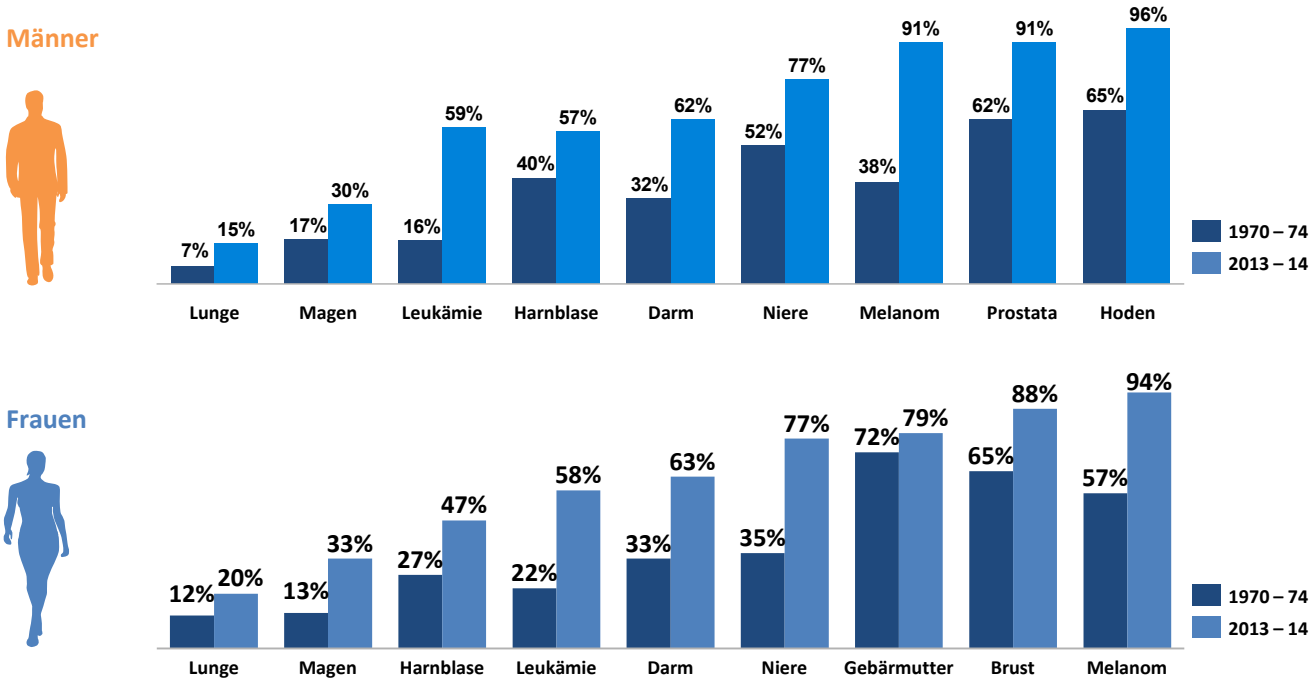
Chemotherapie üblicherweise systemisch, um empfängliche Tumorzellen abzutöten oder das Tumorwachstum zu bremsen.

Neue Substanzen entwickelt, um bspw. Signalwege des Tumors zu blockieren und Abwehrzellen gegen den Tumor zu mobilisieren.

Wo stehen wir heute in der Onkologie?



5-Jahres-Überlebensraten bei vielen Krebsarten in Deutschland seit 1970 signifikant gestiegen



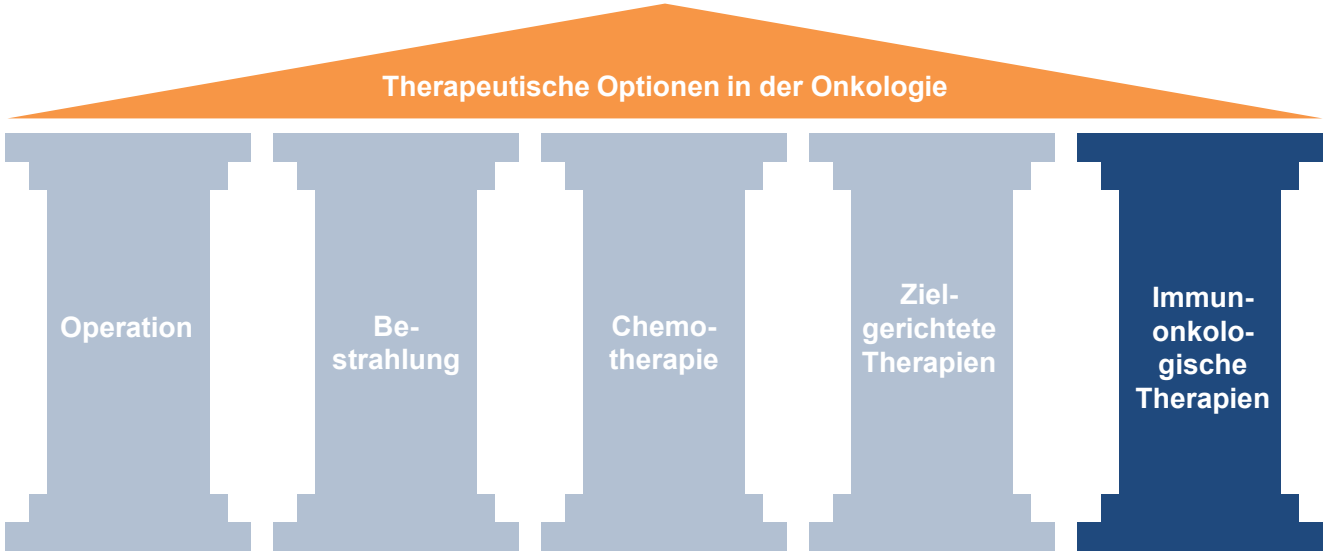
Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017, Robert-Koch-Institut; Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD)/Robert-Koch-Institut (RKI) – www.krebsdaten.de (Zugriff 9.3.2018) 12. Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland: Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie, BCG und vfa bio 2017 (BCG-Analyse)

Fortschritte in allen Bereichen der Krebstherapie verbessern die Behandlungsergebnisse

In den letzten Jahrzehnten haben Fortschritte in allen medizinischen Bereichen zur Verbesserung der Therapieergebnisse bei Krebspatienten geführt.

Erweiterung der Therapieoptionen bei Krebs

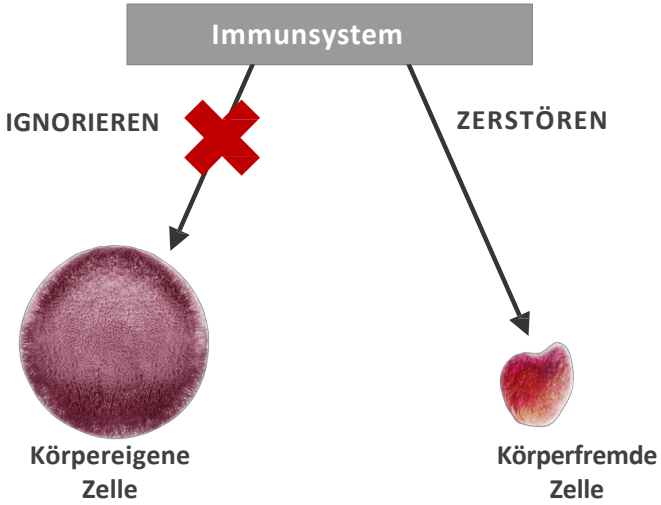
Die fünf Säulen der Krebstherapie



Adaptiert nach 12. Biotech-Report: Medizinische Biotechnologie in Deutschland: Biopharmazeutika: Neue Therapiekonzepte in der Onkologie, BCG und vfa bio 2017 (BCG-Analyse).

Das Immunsystem – Aufgabe des Immunsystems

Aufgabe des Immunsystems ist es, die körpereigenen Zellen vor z.B. fremden Zellen zu schützen. Hierzu erkennt und beseitigt das Immunsystem potenzielle Gefahren, ohne aber gesundes, eigenes Gewebe zu zerstören.

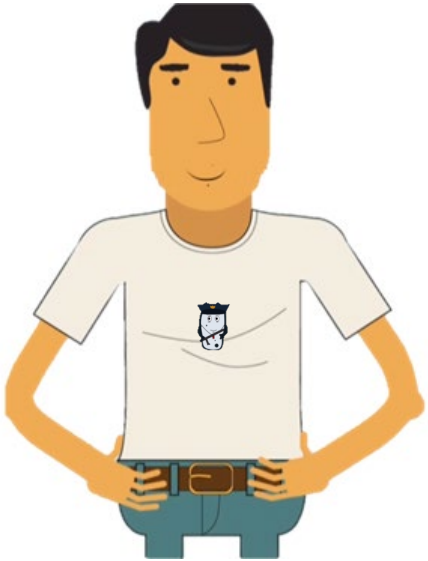


Barrett KE, et al. Ganong's Review of Medical Physiology 2012 Murphy K, et al. Janeway's Immunobiology 2012

Zellen des Immunsystems – Suche nach Eindringlingen

KEM.

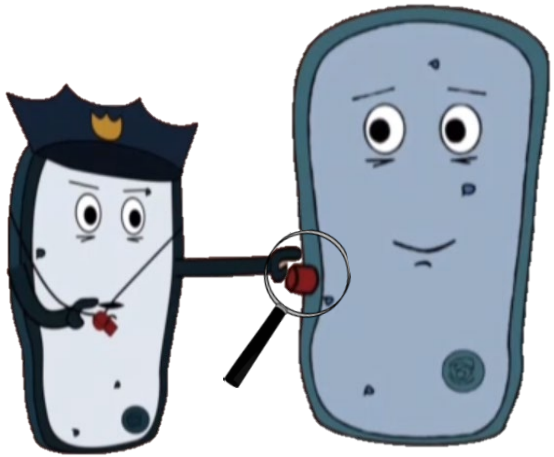
Zellen des Immunsystems wandern durch unseren Körper auf der Suche nach Eindringlingen.



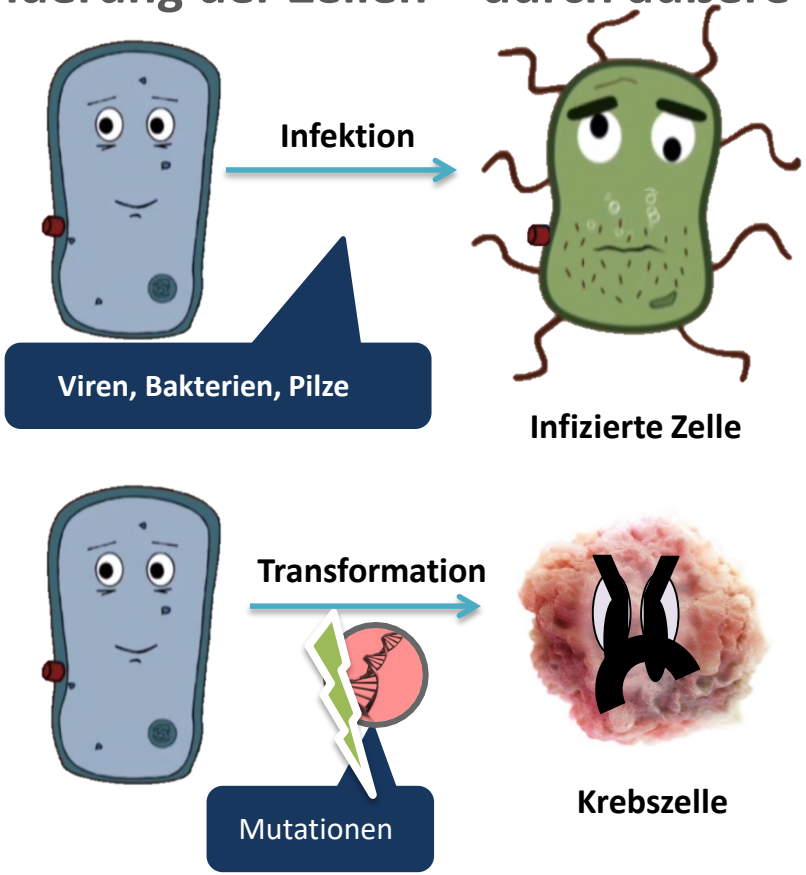
Zellen des Immunsystems – jede Zelle wird überprüft

KEM.

Dabei überprüfen Immunzellen jede einzelne Zelle in unserem Körper.

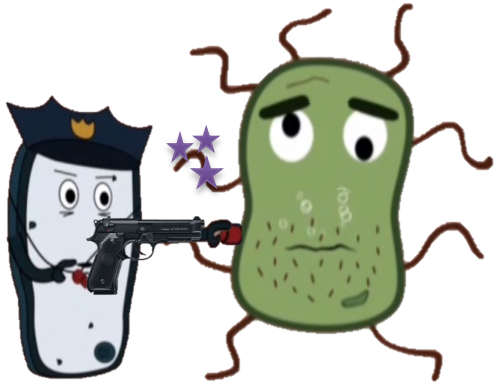


Veränderung der Zellen – durch äußere Einflüsse

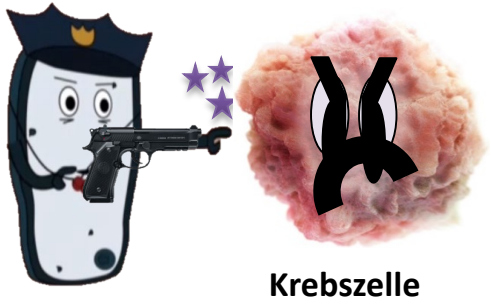


Infizierte oder krankhaft veränderte Zellen – Erkennung durch das Immunsystem

KEM.



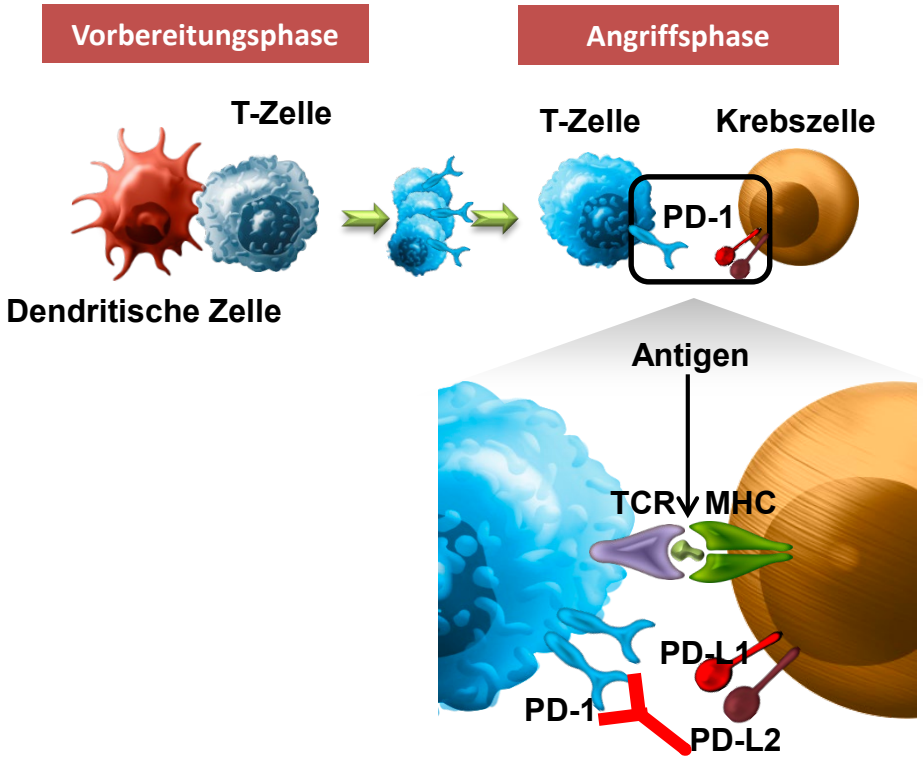
Infizierte Zelle



Krebszelle

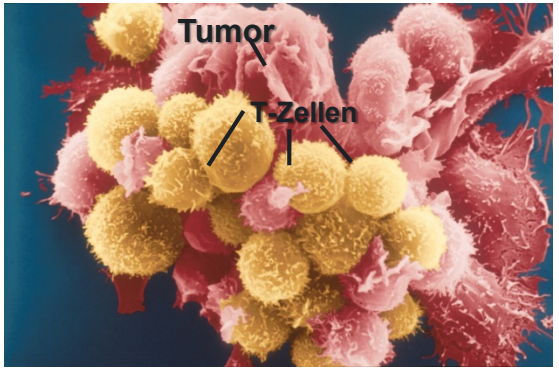
Wird eine Zelle durch das Immunsystem als infiziert oder verändert erkannt, lösen Immunzellen deren Zelltod aus.

Krebszellen können Immunzellen ausschalten, aber die Immuntherapie macht das Ausschalten rückgängig



Immunsystem und Onkologie

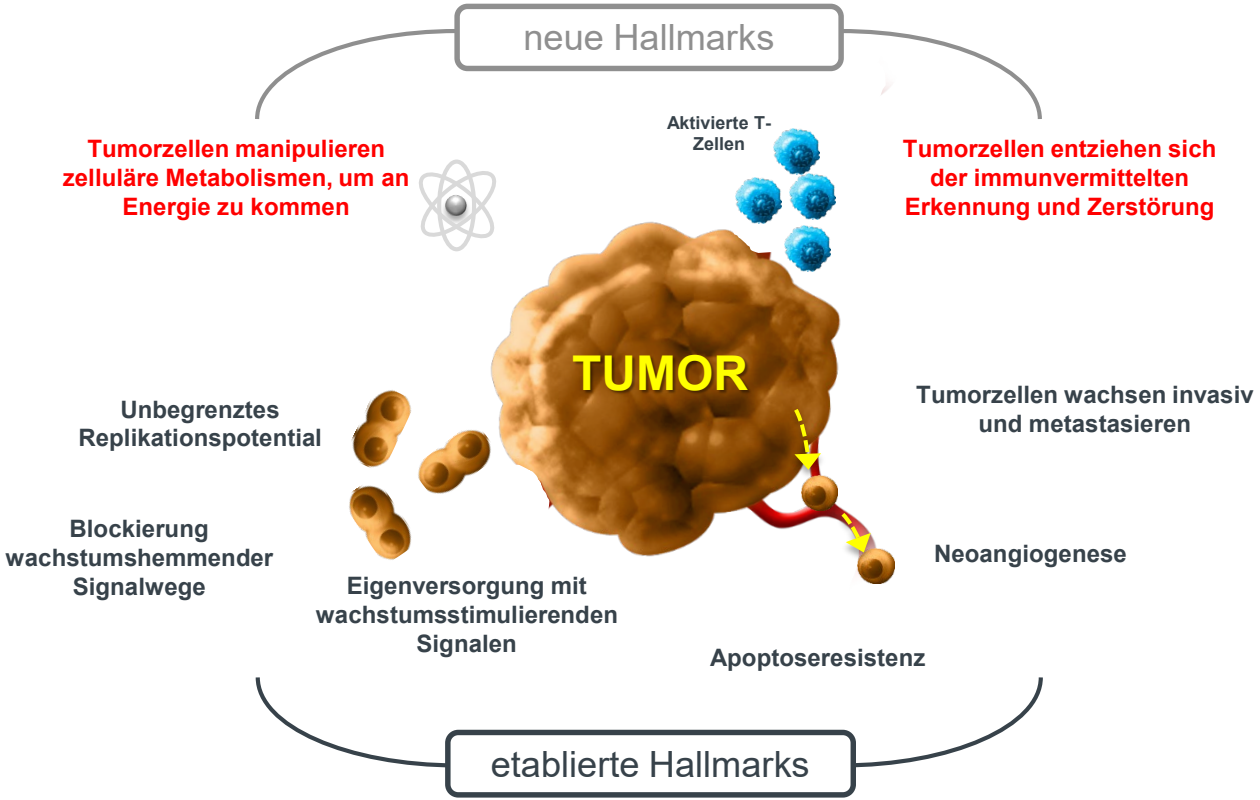
- Das Vorhandensein von Immunzellen, z. B. T-Zellen im Umkreis des Tumors, steht in einem engen Zusammenhang mit einem verbesserten klinischen Outcome.[1–3]
  - weniger fortgeschrittenes Stadium
  - keine Anzeichen für Metastasierung
  - Verbessertes Überleben
  - geringeres Rezidiv-Risiko



- Bei vorliegender Immunsuppression kann das Risiko der Tumorbildung steigen.
  - HIV-Patienten[4]
  - Immunsupprimierte transplantierte Patienten[5]

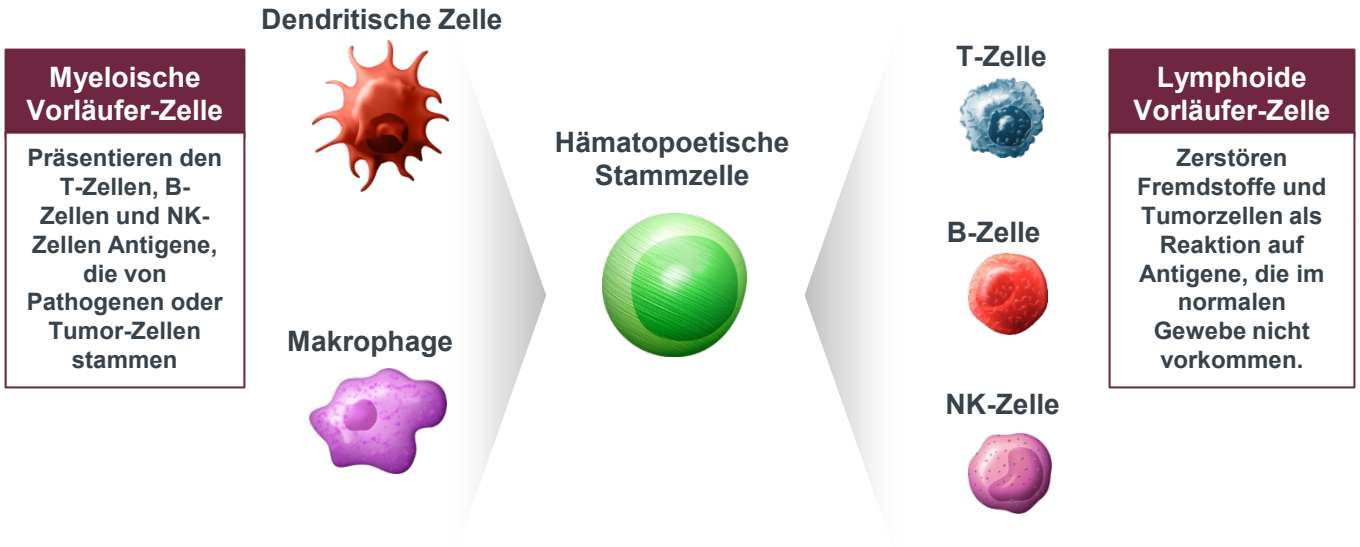
1. Hwang WT et al. *Gynecol Oncol.* 2012;124:192–198. **2.** Pages F et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2654–2666. **3.** Loi S et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:860–867. **4.** Engels EA et al. *Int J Cancer.* 2008;123:187–194. **5.** Grulich AE et al. *Lancet.* 2007;370:59–67.

Immunescape ist neu bei den Hallmarks of Cancer[1]



1. Hanahan D et al, *Cell*. 2011;144:646–674.

Das Immunsystem kann Tumore mittels funktionell spezialisierter Zellen bekämpfen[1]

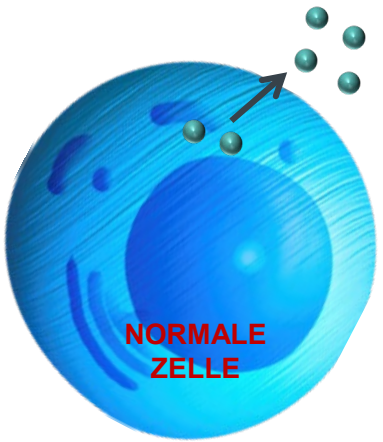


NK = natural killer.

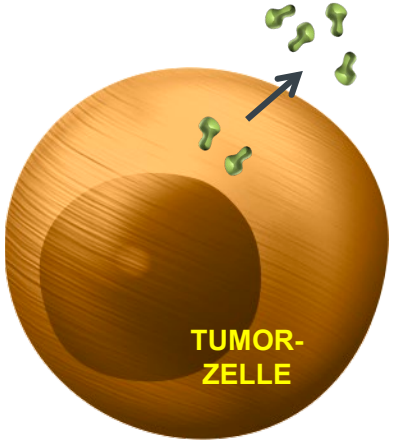
1. Norvell A. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:11–24.

Einige Tumorzellen exprimieren Antigene, die nicht auf normalen Zellen vorkommen[1]

Normale Zellen setzen Moleküle frei, die von Antigen-präsentierenden Zellen aufgefangen werden, jedoch keine Immunantwort auslösen.

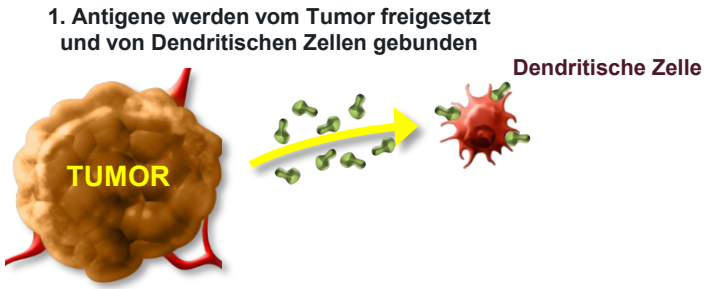


EinigeTumor-Zellen setzen Antigene frei, die sie als fremdartig erscheinen lassen und lösen daher eine Immunantwort aus.



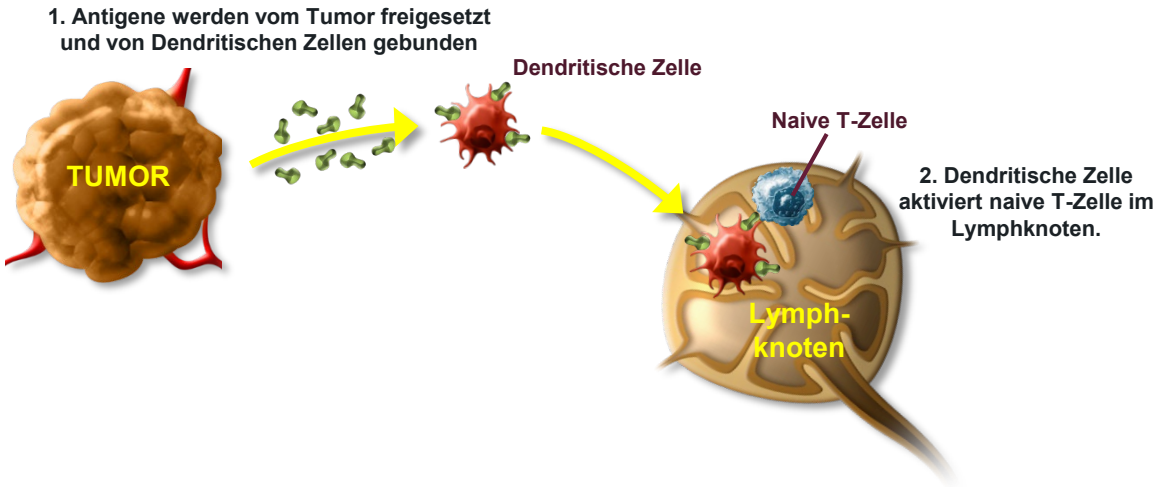
1. Finn OJ. *N Engl J Med.* 2008;358:2704–2715.

T-Zellen sind wichtig für das Immunsystem, um Tumorzellen zu entdecken und zu zerstören[1]



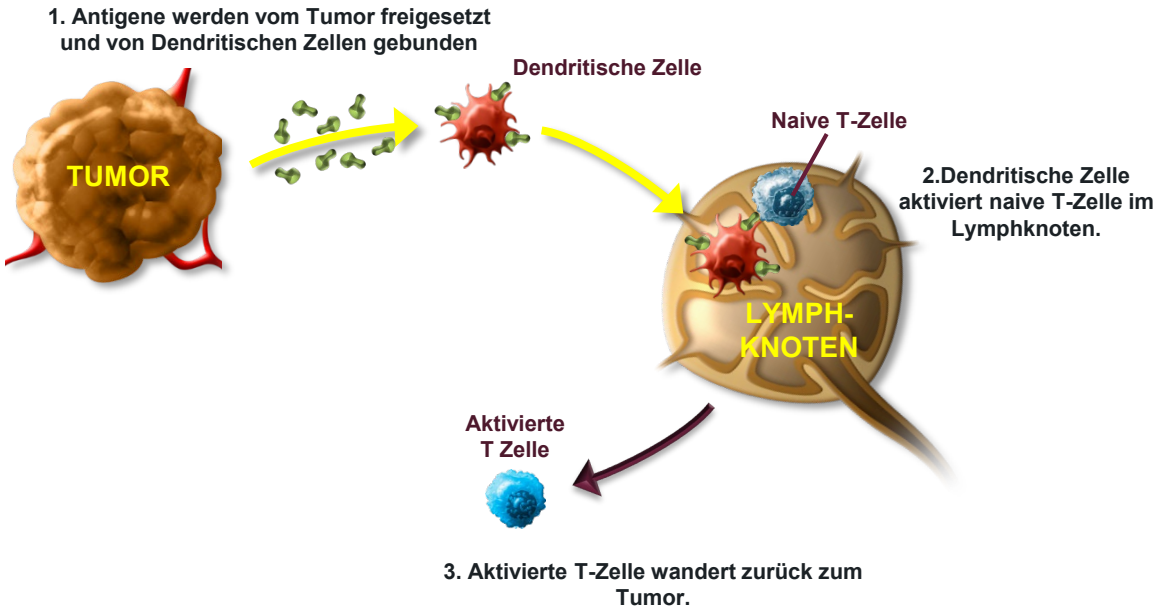
1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

T-Zellen sind wichtig für das Immunsystem, um Tumor-Zellen zu entdecken und zu zerstören[1]



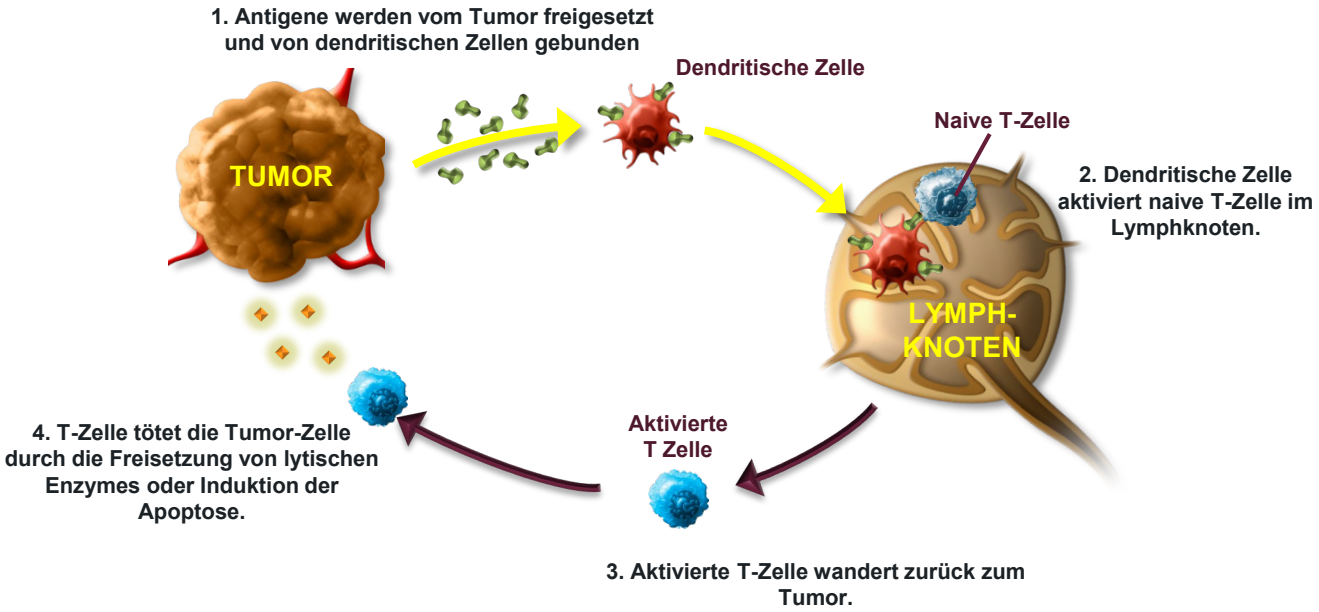
1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

T-Zellen sind wichtig für das Immunsystem, um Tumor-Zellen zu entdecken und zu zerstören[1]



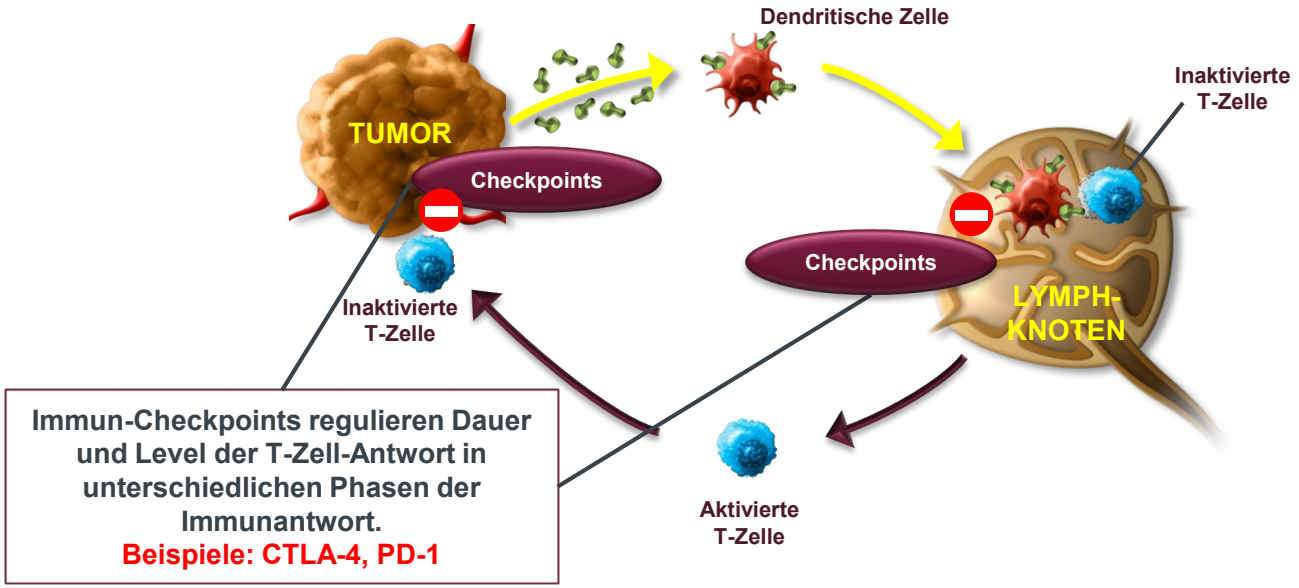
1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

T-Zellen sind wichtig für das Immunsystem, um Tumor-Zellen zu entdecken und zu zerstören[1]



1. May KF Jr et al. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:101–113.

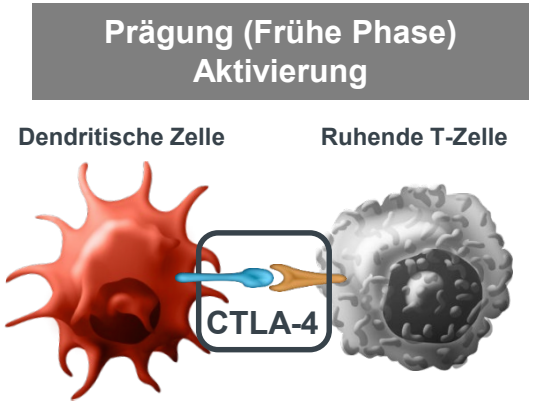
Immun-Checkpoints regulieren die T-Zell-Aktivität, um Autoimmunreaktionen[1] zu verhindern



CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; PD-1 = programmed cell death protein 1.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

CTLA-4 beeinflusst die Präge-Phase der T-Zell-Aktivität[1]

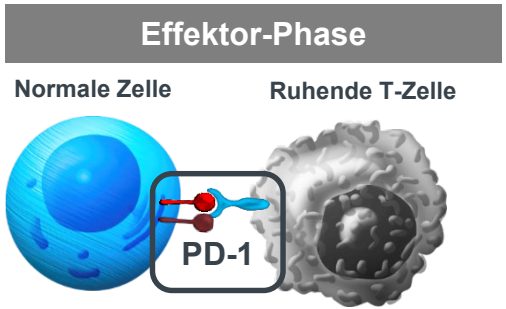


- Im gesunden Gewebe, ist CTLA-4 ein dominanter “Aus-Schalter”,der die T-Zell-Aktivität auf breiter Front herabsetzt, um Auto-Immunität zu verhindern[1–3]

CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4.

Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264; **2.** Ribas A. *N Engl J Med*. 2012;366:2517–2519; **3.** Topalian SL et al. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207–212.

PD-1 reguliert hauptsächlich die Effektor-Phase der T-Zell-Aktivität



- Der PD-1 Immun-Checkpoint beeinflusst hauptsächlich die Effektor-Phase der T-Zell-Antwort im peripheren Gewebe[1]
- Im gesunden Gewebe limitiert PD-1 die Aktivität der antigen-spezifischen T-Zelle, um kollateralen Gewebsschaden während einer Infektion zu verhindern[1]
- Bei Krebserkrankungen kann der PD-1-Signalweg von den Tumorzellen genutzt werden, um T-Zellen zu inaktivieren[1]

PD-1 = programmed cell death protein 1.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

Tumor-Zellen können der Immun-Antwort durch verschiedene Mechanismen entgehen

1. Stopp der Antigen-Expression[1]

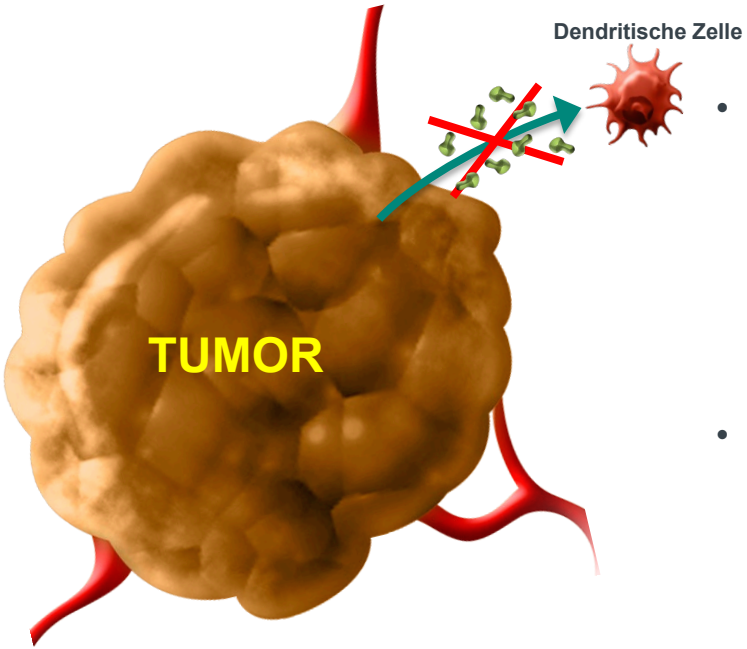
2. Sekretion immunsuppressiver Zytokine und Rekrutierung immunosuppressiver Zellen[2,3]

3. Ausnutzen von Immun-Checkpoint-Signalwegen, wie den PD-1-Signalweg[4]

PD-1 = programmed cell death protein 1.

1. Ahmad M et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2004;53:844–854; **2.** Zou W. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:295–307; **3.** Finn OJ. *N Engl J Med*. 2008;358:2704–2715; **4.** Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

1. Stopp der Antigen-Expression

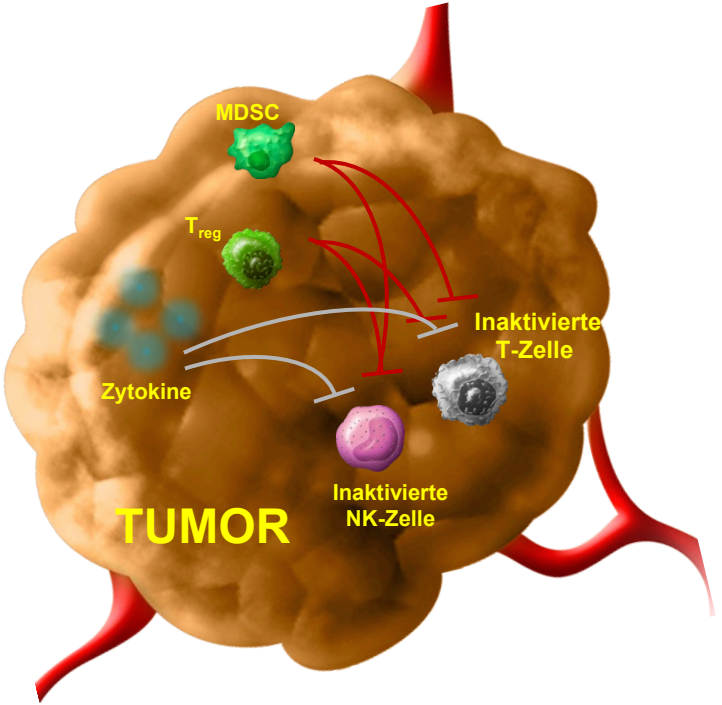


- Bei der erworbenen Immun-Antwort stellt die Aufnahme und Präsentation der Antigene durch dendritische Zellen die erste Stufe der Tumorbekämpfung dar[1]
- Tumore können die Antigen-Expression drosseln oder komplett abstellen, um dem Immunsystem zu entgehen[2]

1. Pinzon-Charry A et al. *Immunol Cell Biol*. 2005;83:451–461.
2. Ahmad M et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2004;53:844–854.

2. Sekretion immunosuppressiver Zytokine und Rekrutierung immunosuppressiver Zellen

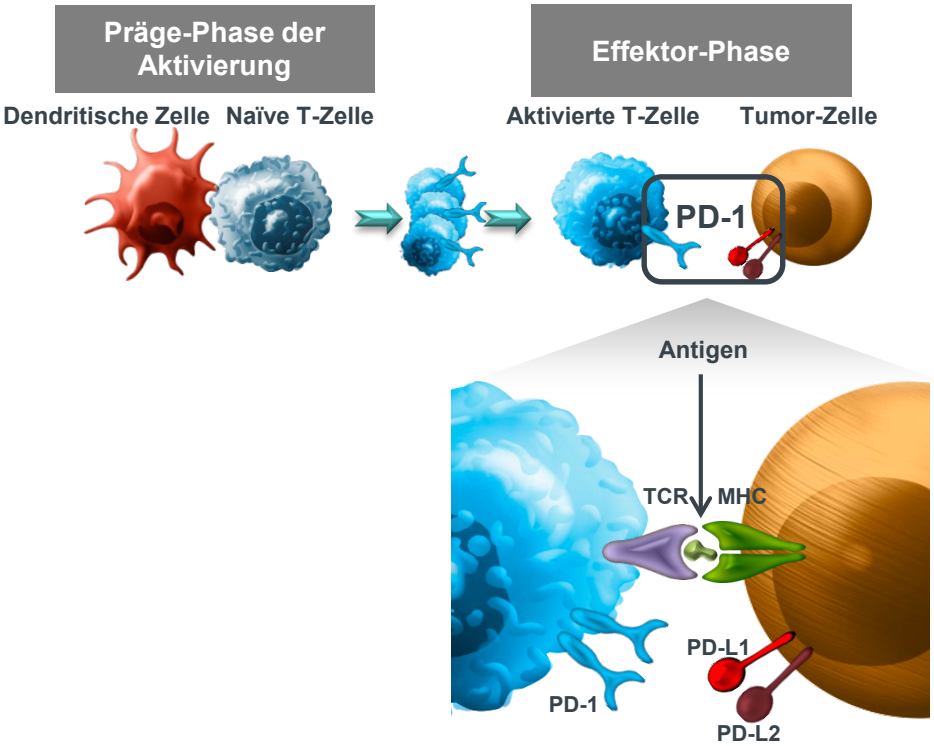
- Tumor-Zellen können Zytokine (TGF-β, IL-10, VEGF) sezernieren, die einen hemmenden Effekt auf T- and NK-Zellen haben[1]
- Tumor-Zellen können von immunosuppressiven Zellen infiltriert werden, die die T- Zellen hemmen[2]:
  - T_{reg} Zellen
  - MDSCs



TGF-β = transforming growth factor β; IL-10 = interleukin10; VEGF = vascular endothelial growth factor; NK = natural killer; T_{reg} = T regulatory; MDSCs = myeloid-derived suppressor cells.

1. Zou W. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:295–307; **2.** Finn OJ. *N Engl J Med*. 2008;358:2704–2715.

3. Ausnutzen des PD-1 Immun-Checkpoint-Signalweges[1]

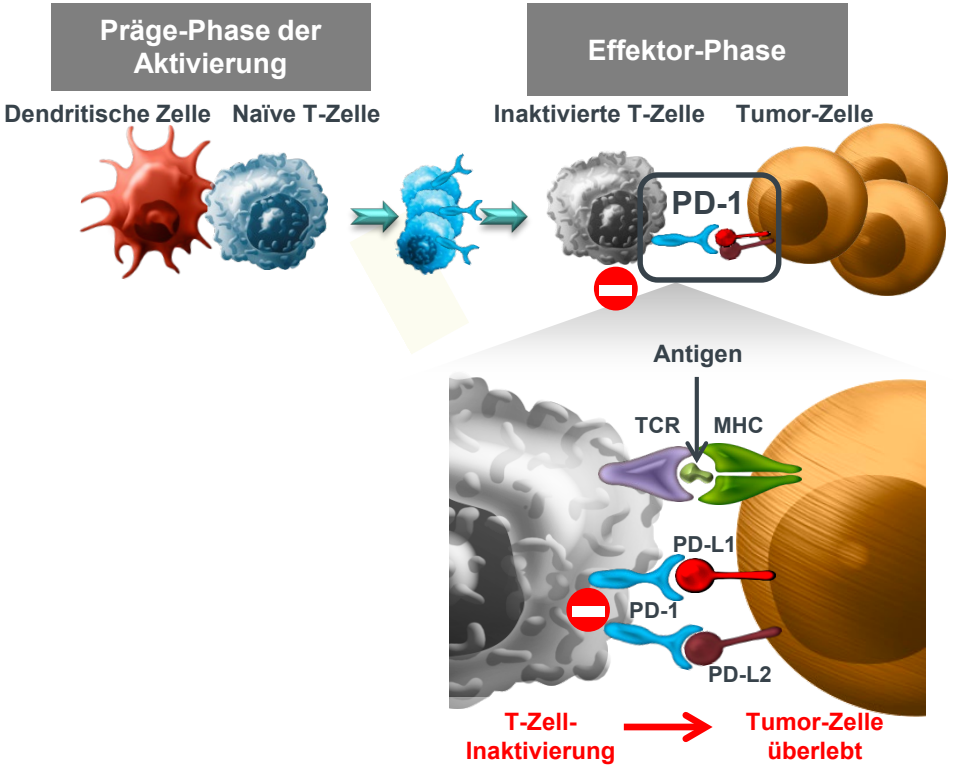


- Der PD-1-Immun-Checkpoint-Signalweg wurde als ein Weg identifiziert, wie Tumor-zellen den Angriff durch das Immunsystem überleben können
- Tumor-Zellen blockieren die Immunantwort über den PD-1 Immun-Checkpoint-Signalweg durch die Expression der PD-1-Liganden, PD-L1 and PD-L2

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Cancer,*[1] copyright 2012.
PD-1 = programmed cell death protein 1; TCR = T-cell receptor; MHC = major histocompatibility complex; PD-L1 = programmed; cell death ligand 1; PD-L2 = programmed cell death ligand 2.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–64.

3. Ausnutzen des PD-1 Immun-Checkpoint-Signalweges[1]

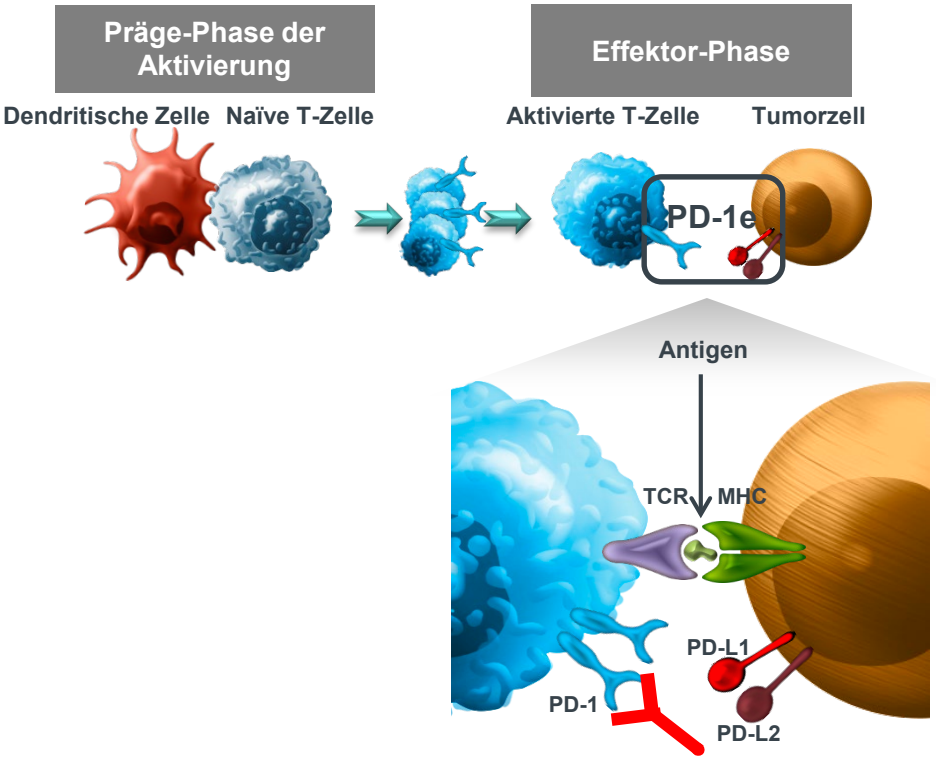


- PD-1 ist während der Effektor-Phase der Immunantwort auf aktivierten T-Zellen hoch-reguliert.
- PD-L1 and PD-L2 binden den PD-1-Rezeptor der T-Zelle und hemmen so ihre Aktivität in der Effektor-Phase.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Cancer,*[1] copyright 2012.
PD-1 = programmed cell death protein 1; PD-L1 = programmed cell death ligand 1;
PD-L2 = programmed cell death ligand 2.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

Gezielte Blockade des PD-1 Immun-Checkpoint-Signalweges durch einen Anti-PD-1-Antikörper[1]



- Der Anti-PD-1-Antikörper bindet selektiv an den PD-1-Rezeptor der T- Zelle und verhindert die Bindung von PD-L1 und PD-L2
- Durch die Blockade der PD-1-Rezeptoren bleibt die T-Zell-Aktivität erhalten

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Cancer,*[1] copyright 2012.
PD-1 = programmed cell death protein 1; TCR = T-cell receptor; MHC = major histocompatibility complex; PD-L1 = programmed; cell death ligand 1; PD-L2 = programmed cell death ligand 2.
1. verändert nach Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–64.

Lungenkrebszentrum der KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte

Kontaktdaten:
Telefon: 0201-174-22006
Telefax: 0201-174-22010
E-Mail: lungenkrebszentrum@kem-med.com

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!