



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer

Redaktion:

Dr. Eva Geringer

Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien

1090 Wien, Kinderspitalgasse 15

Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599

e-mail: virologie@meduniwien.ac.at

homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Checkpoint-Inhibitoren: Neue Ansätze zur Immuntherapie von Virusinfektionen

Ralf Schmidt und Therese Popow-Kraupp

Das Immunsystem ist ein komplexes und ausgewogenes Netzwerk aus aktivierenden und hemmenden Mechanismen. Elemente, die das Immunsystem hemmend regulieren, sogenannte Immun-Checkpoints, verhindern überschießende Abwehrreaktionen, die zu Autoimmunität führen können. Zu den am besten erforschten Immun-Checkpoints zählen CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) und PD-1 (*programmed cell death protein 1*), die an der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert werden und die T-Zellantwort inhibieren. Viren und Tumorzellen nutzen diese Kontrollpunkte, um die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft zu setzen. Therapeutische Antikörper gegen CTLA-4 oder PD-1 – sogenannte Checkpoint-Inhibitoren – unterbrechen diese immun-supprimierenden Signale und geben damit der Immunabwehr wieder die Möglichkeit, Tumorzellen zu attackieren. Sie werden bereits erfolgreich in der Tumorthherapie bei Patienten mit Melanomen und *Non-Small Cell Lung Cancer* eingesetzt.

In einem kürzlich erschienenen Artikel in *Nature Reviews Immunology* (Ribas and Wolchok 2018) wird nun diskutiert, inwieweit dieser Ansatz auch für die Entwicklung von wirksamen Therapien gegen chronisch verlaufende Virusinfektionen wie HIV eingesetzt werden kann.

Erste Assoziationen zwischen Immun-Checkpoints und Virusinfektionen wurden schon vor einiger Zeit im Tiermodell einer chronisch persistierenden Virusinfektion in der Maus beobachtet (*Lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV*). LCMV induziert eine Erschöpfung (Exhaustion) der antigenspezifischen T-Zellen, wobei die Funktion der T-Zellen aber durch die Blockade Immun-Checkpoints wieder hergestellt werden kann (Barber et al. 2006).

Auch bei HIV-Infektionen zeigen T-Zellen von unbehandelten HIV-Patienten eine Überexpression von Immun-Checkpoints. Unter erfolgreicher

antiretroviraler Therapie (ART) nimmt diese Überexpression zwar ab, das Niveau von nicht HIV-infizierten Personen wird jedoch nicht mehr erreicht (Trautmann et al. 2006). Im Tiermodell (Infektion von Makaken mit Simian Immunodeficiency Virus) wurde gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Viruslast und der Überexpression der Immun-Checkpoints auf virus-spezifischen T-Zellen besteht. Bei Makaken, die ART erhielten, nahm parallel mit der Viruslast auch die Immun-Checkpoint Expression ab und somit reduzierte sich auch die Wirksamkeit der Immun-Checkpoint-blockierenden Antikörper. Das unterstreicht den engen Zusammenhang zwischen Viruslast, Erschöpfung des Immunsystems und hemmenden Mechanismen des Immun-Checkpoint Systems. Mittlerweile konnte auch ein Zusammenhang zwischen einer konstant hohen Viruskonzentration und der Expression von CTLA-4 auf virus-spezifischen T-Zellen bei HIV-infizierten Patienten beobachtet werden.

Aufgrund der Expression von inhibitorischen Proteinen auf erschöpften T-Zellen, ist es denkbar, dass – analog zur Tumorthherapie – eine Kombination aus ART und Immun-Checkpoint Blockade (zB anti-CTLA-4 Antikörper) signifikante Vorteile gegenüber ART alleine für die Behandlung von HIV-Patienten bringen könnte (Wykes and Lewin 2018). Trotz der bisher vielversprechenden Ergebnisse ist bei der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren die Gefahr von teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von Autoimmunreaktionen, nicht zu vernachlässigen (Postow and Hellmann 2018). So wurde eine klinische Studie, bei der HIV-Patienten anti-PD-1-Antikörper verabreicht wurden, abgebrochen, da in einer gleichzeitig bei Makaken durchgeführten Studie eine Retinotoxizität beobachtet wurde (Gay et al. 2017). Um gravierende Risiken zu minimieren, sind daher noch weitere Arbeiten für die Feinabstimmung der Eingriffe in das Immunsystem notwendig. Zudem werden auch weitere Kandidaten, wie Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3), T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) und T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM3) erforscht. Wir werden Sie über interessante therapeutische Entwicklungen in diesem Gebiet auf dem Laufenden halten.

Barber, D. L., E. J. Wherry, D. Masopust, B. Zhu, J. P. Allison, A. H. Sharpe, G. J. Freeman, and R. Ahmed. 2006. 'Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection', *Nature*, 439: 682-7.

Gay, C. L., R. J. Bosch, J. Ritz, J. M. Hataye, E. Aga, R. L. Tressler, S. W. Mason, C. K. Hwang, D. M. Grasela, N. Ray, J. C. Cyktor, J. M. Coffin, E. P. Acosta, R. A. Koup, J. W. Mellors, J. J. Eron, and Aids Clinical Trials Study Team. 2017.

'Clinical Trial of the Anti-PD-L1 Antibody BMS-936559 in HIV-1 Infected Participants on Suppressive Antiretroviral Therapy', *J Infect Dis*, 215: 1725-33.

Postow, M. A., and M. D. Hellmann. 2018. 'Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade', *N Engl J Med*, 378: 1165.

Ribas, A., and J. D. Wolchok. 2018. 'Cancer immunotherapy using checkpoint blockade', *Science*, 359: 1350-55.

Trautmann, L., L. Janbazian, N. Chomont, E. A. Said, S. Gimmig, B. Bessette, M. R. Boulassel, E. Delwart, H. Sepulveda, R. S. Balderas, J. P. Routy, E. K. Haddad, and R. P. Sekaly. 2006. 'Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction', *Nat Med*, 12: 1198-202.

Wykes, M. N., and S. R. Lewin. 2018. 'Immune checkpoint blockade in infectious diseases', *Nat Rev Immunol*, 18: 91-104.