Universiteit Antwerpen

This item is the archived preprint of:

Immuuncheckpoints : recente ontwikkelingen en interessante nieuwe doelwitmoleculen voor longvlieskanker

Reference:

Marcq Elly, Pauwels Patrick, van Meerbeeck Jan, Smits Evelien.- Immuuncheckpoints : recente ontwikkelingen en interessante nieuwe doelwitmoleculen voor longvlieskanker
Onco-hemato : multidisciplinair tijdschrift voor oncologie - ISSN 2030-2738 - 10:1(2016), p. 12-18
To cite this reference: http://hdl.handle.net/10067/1335490151162165141

uantwerpen.be
Institutional repository IRUA

Immuuncheckpunten: interessante nieuwe doelwitmoleculen voor longvlieskanker

Elly Marcq[1], Patrick Pauwels[1,2], Jan P van Meerbeeck[1,3,*], Evelien LJ Smits[1,4,*]

[1] Center for Oncological Research (CORE), University of Antwerp, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerp, Belgium, Elly.Marcq@uantwerp.be
[2] Laboratory of Pathology, Antwerp University Hospital, Wilrijkstraat 10, 2650 Antwerp, Belgium
[3] Thoracic Oncology/MOCA, Antwerp University Hospital, Wilrijkstraat 10, 2650 Antwerp, Belgium
[4] Laboratory of Experimental Hematology, University of Antwerp, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerp, Belgium
*, shared senior author

Trefwoorden: mesothelioma - immunotherapy – immune checkpoints

Samenvatting

Maligne pleuraal mesothelioom is een agressieve kanker die in de meeste patiënten gerelateerd is aan een voorgaande professionele blootstelling aan asbest. Omwille van de lange latentietijd tussen de blootstelling en de ontwikkeling van mesothelioom, wordt verwacht dat de incidentie in de komende decennia nog zal toenemen. Dit ondanks het huidige verbod op het gebruik van asbest in geïndustrialiseerde landen. De prognose van mesothelioompatiënten wordt in beperkte mate gunstig beïnvloed door palliatieve chemotherapie, resulterend in een mediane overlevingsduur van 1 jaar. Daarom is er nood aan nieuwe behandelingsmethoden die deze prognose kunnen verbeteren. Een veelbelovende therapie focust op kankercel-geïnduceerde immuunsuppressie, door immuunresponsen te reactiveren die onderdrukt zijn door zogenaamde immuuncheckpunten. Er zijn reeds veelbelovende resultaten beschreven voor checkpuntblokkade in verschillende kankertypes en momenteel wordt deze behandelingsstrategie ook onderzocht in mesothelioom. In dit artikel bespreken we CTLA-4 en PD-1 als de 2 best gedocumenteerde immuuncheckpunten, alsook TIM-3 en LAG-3, checkpunten die interessant zijn als nieuwe doelwitmoleculen. Verder worden ook de klinische resultaten en toekomstige perspectieven van immuuncheckpunt inhibitoren besproken, met speciale aandacht voor longvlieskanker.

Inleiding

Maligne pleuraal mesothelioom (MPM) is een agressieve kanker die meestal veroorzaakt wordt door voorgaande professionele blootstelling aan asbest [1]. Aangezien asbest nog steeds gebruikt wordt in ontwikkelingslanden en omwille van de lange latentietijd tussen de blootstelling aan asbest en de diagnose, wordt verwacht dat de incidentie van MPM de komende decennia nog zal toenemen [2]. De huidige behandelingsstrategie heeft slechts een beperkte invloed op de slechte prognose van MPM patiënten en daarom is er nood aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën [2;3]. Sinds de ontdekking van de immuuncheckpunten, waaronder cytotoxisch T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) en programmed death-1 (PD-1) is er een stijgende interesse in immuuntherapie [4]. Immuuncheckpuntmoleculen zorgen ervoor dat auto-immuniteit ontstekingsmechanismen en

begeleidende weefselschade voorkomen worden door de immuunrespons te limiteren [5]. Echter, wanneer deze checkpuntmoleculen tot overexpressie komen, kan dit leiden tot uitgeputte T-cellen met een minder efficiënte immuunrespons tot gevolg. Door immuuncheckpunten te blokkeren met doelgerichte moleculen, zoals bijvoorbeeld antilichamen, kunnen immuunresponsen opnieuw aangewakkerd worden. Deze behandelingsmethode toonde reeds veelbelovende resultaten in verschillende kankertypes en wordt momenteel ook onderzocht in mesothelioom [6-12]. In dit artikel zullen de 2 meest bekende immuuncheckpunten, CTLA-4 en PD-1, besproken worden, alsook 2 andere interessante checkpunten, T-cel immunoglobuline mucine-3 (TIM-3) en lymfocyt activatiegen-3 (LAG-3). Klinische resultaten van checkpunt blokkerende antilichamen worden toegelicht, met focus op CTLA-4 en PD-1. Tot slot worden ook de toekomstige mogelijkheden van immuuncheckpuntblokkade besproken, met speciale aandacht voor MPM.

CTLA-4: de eerste in de rij

CTLA-4 is een immuunrespons inhiberende receptor die voornamelijk tot expressie komt op T-cellen en daarnaast ook op B-cellen, monocyten, dendritische cellen en granulocyten [13-16]. Deze molecule speelt een belangrijke rol in T-celactivatie, die 2 signalen vereist. Het eerste signaal wordt uitgestuurd wanneer er interactie plaatsvindt tussen een antigeen, dat wordt aangeboden door een antigeen-presenterende cel (APC) in combinatie met een majeur histocompatibiliteitscomplex (MHC) molecule, en de T-cel receptor (TCR) met de CD4 of CD8 co-receptor. Vervolgens vindt er interactie plaats tussen verschillende co-stimulerende moleculen van de T-cel en de APC, waardoor een tweede signaal wordt uitgestuurd dat kan leiden tot 'priming' en differentiatie van naïeve T-cellen en reactivatie van effector T-cellen [17].
CTLA-4 is een transmembranaire molecule, die ook terug te vinden is in intracellulaire vesikels. De expressie van deze molecule neemt toe door T-celactivatie, waarbij CTLA-4 uit de vesikels tot expressie komt op het celmembraan [18]. CTLA-4 oefent zijn immuunmodulerende functie uit door te binden aan CD80 en CD86, 2 co-stimulerende moleculen op APC. Hierdoor kan CD28 op de T-cel niet binden aan CD80 en CD86, wat resulteert in een verminderde T-celactivatie [18] *(figuur 1A)*. Onder normale omstandigheden zorgt CTLA-4 voor het behoud van de immuunhomeostase. Echter, tumorcellen secreteren een immuunsuppressief cytokine, 'transforming growth factor-bèta', dat kan leiden tot overexpressie van CTLA-4 op de T-cellen. Dit zorgt dan voor immuunsuppressie door uitputting van de T-cellen [19;20]. Uiteindelijk zorgt dit voor een minder efficiënte anti-tumor immuunrespons, wat maakt dat CTLA-4 een interessant doelwit vormt voor een doelgerichte kanker immuuntherapie.
In muismodellen voor melanoom en colonkanker resulteerden anti-CTLA-4 antilichamen in een langdurige therapeutische respons [10;11]. Deze veelbelovende preklinische resultaten waren de aanleiding voor het testen van CTLA-4 blokkerende antilichamen in de kliniek, met als gevolg de goedkeuring van het humane IgG1 anti-CTLA-4 antilichaam 'ipilimumab' in 2011 door de 'Food and Drug Administration' (FDA) en de 'European Medicines Agency' (EMA). Tremelimumab, een CTLA-4 antilichaam met IgG2 isotype, wordt ook onderzocht in klinische studies. Beide isotypes hebben een ander effect op antilichaam afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit, wat zou kunnen resulteren in een verschil in klinische effectiviteit, wat verder onderzocht moet worden.
In tegenstelling tot cytotoxische middelen, waarvan men snel klinische effecten waarneemt, wordt er met immuuntherapeutische middelen een vertraagde respons vastgesteld: kankerpatiënten behandeld met anti-CTLA-4 vertoonden initieel een pseudoprogressie gevolgd door ziekteregressie, die vertraagd kon intreden tot 6 maanden na aanvang van de behandeling [21]. Dit kan verklaard worden door de kinetiek van de anti-tumor immuunrespons. Omwille van T-celinfiltratie kan er eerst een toename van het tumorvolume waargenomen worden met beeldvorming, wat volgens de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST) een teken van ziekteprogressie is en reden

om de behandeling stop te zetten. Voor dit vertraagd effect van immuuntherapie werden er immuun-gerelateerde respons criteria opgesteld (irRC) [22].
Immuuntherapie gaat net zoals chemotherapie gepaard met nevenwerkingen, die meestal een auto-immune basis hebben, zoals diarree, koorts en uitslag bij anti-CTLA-4 therapie. Deze verdwijnen meestal na een corticosteroïdenbehandeling. Ernstige nevenwerkingen die moeilijk te behandelen zijn en soms een dodelijke afloop kennen (bv. colitis), komen voor bij 10-15% van de met anti-CTLA-4 behandelde patiënten [23].

PD-1: baanbrekend anti-kankerdoelwit van 2013

Naast CTLA-4 is ook PD-1 een belangrijke T-cel geassocieerde immuuncheckpuntreceptor. PD-1 en CTLA-4 hebben een gelijkaardige eiwitstructuur, maar hebben een verschillende biologische functie en specificiteit voor andere liganden. Er wordt verondersteld dat CTLA-4 verantwoordelijk is voor centrale T-celactivatie in de lymfeknopen, terwijl PD-1 eerder T-celactivatie ter hoogte van de tumor zou controleren [24]. PD-1 is een transmembranair eiwit met affiniteit voor zijn 2 liganden, programmed death ligand-1 and 2 (PD-L1 and PD-L2). PD-1 komt tot expressie op geactiveerde T- en B-cellen en macrofagen [25]. Verschillende hematopoëtische cellen, stromale cellen en tumorcellen (o.a. longkanker, melanoom, ovariumkanker,…) brengen PD-L1 constitutief tot expressie [26-29]. PD-L1 bindt niet alleen aan PD-1 maar kan ook binden aan CD80 [30]. PD-L2 heeft een beperkter, induceerbaar expressieprofiel op macrofagen, dendritische cellen, mestcellen en ook op tumorcellen [31;32]. In vergelijking met PD-L1 bindt dit ligand met een hogere affiniteit aan PD-1 [33]. Interactie tussen PD-1 en één van zijn liganden resulteert in een verminderde T-celactivatie en dus een minder efficiënte anti-tumor respons. Analoog aan CTLA-4, is PD-1 ook terug te vinden in vesikels die zich naar het membraan begeven wanneer interactie plaatsvindt tussen een APC en een T-cel. Ook hier zijn 2 signalen vereist: interactie tussen het antigeen en TCR en co-receptor enerzijds en binding van PD-L1 of PD-L2 aan PD-1 anderzijds. Deze interacties zorgen voor defosforylatie van TCR signaaltransductiemoleculen, waardoor de activatie van 'Akt', een proteïne kinase dat een belangrijke rol speelt in cellulaire processen, verhinderd wordt *(figuur 1B)*. Dit zorgt voor een verminderde transcriptie van genen die bijdragen tot: (i) proteïnesynthese, (ii) interleukine-2 (IL-2) secretie en (iii) celoverleving. Aangezien PD-1 een efficiënte immuunrespons verhindert, wordt het zoals CTLA-4 ook genoemd als een merker voor uitgeputte T-cellen [34;35].
Samengevat leidt binding van PD-1 aan één van zijn liganden tot inhibitie van T-celproliferatie, -overleving en -effector functies. Daarom kan blokkade van deze ligand-receptor interactie met monoclonale antilichamen tot een verbeterde anti-tumor respons leiden. Belangrijk om weten is dat anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 antilichamen verschillende interacties tegengaan *(figuur 1B)*. Anti-PD-1 blokkeert de interactie tussen PD-1 en zijn 2 liganden. Anti-PD-L2 blokkeert de binding tussen PD-1 en PD-L2 [31;33], terwijl anti PD-L1 de interactie tussen PD-1 en PD-L1 blokkeert, alsook de binding tussen PD-L1 en CD80. Onderzoek heeft aangetoond dat CD80 een 2de receptor is voor PD-L1 en dus oefent dit ligand zijn inhiberende functie uit via 2 wegen [30].
Naast een vermindering in T-cel effectorfuncties zorgt activatie van de PD-1 'pathway' ook voor een toename van het aantal regulatorische T-cellen (Treg) die zorgen voor immuunsuppressie. Net zoals CTLA-4, komt PD-1 uiterst sterk tot expressie op Treg. Interactie met PD-L1/PD-L2 zorgt voor ongeremde transcriptie van FoxP3 via de TCR signaaltransductie, waardoor het aantal Treg zal toenemen. Inhibitie van de PD-1 'pathway' verbetert dus niet alleen de anti-tumor respons door reactivatie van effector T-cellen, maar ook door het reduceren van het aantal Treg en dus de immuunsuppressie [36].
Behandeling met blokkerende antilichamen vertoont ook hier immuungerelateerde bijwerkingen, zoals vitiligo, pneumonitis, hepatitis, hypophysitis en nierfalen met anti-PD-1 antilichamen [6;8;9;37].

Anti-PD-L1 kan gepaard gaan met thrombocytopenie, sarcoidose en nierinsufficiëntie [9;37]. Deze bijwerkingen komen gelukkig zelden voor. De behandeling wordt dan meteen stopgezet, gevolgd door de toediening van glucocorticosteroïden. In vergelijking met CTLA-4 blokkade vertoont PD-1 blokkade tot op heden minder bijwerkingen.

TIM-3 en LAG-3: twee opkomende immuuncheckpunten

Klinische onderzoeken focussen zich momenteel voornamelijk op CTLA-4 en PD-1, hoewel er ook nog andere T-celmoleculen met inhiberende functies zijn. Zo werd er een correlatie beschreven tussen LAG-3 en TIM-3 enerzijds en T-celtolerantie en uitgeputte T-cellen anderzijds, waardoor deze moleculen nu ook meer op de voorgrond treden [38-40].
LAG-3 komt tot expressie aan het oppervlak van geactiveerde CD4+ en CD8+ T-cellen. LAG-3 heeft een gelijkaardige structuur als CD4 en het bindt ook aan MHC klasse 2 moleculen, maar met een hogere affiniteit en op een andere bindingsplaats. In tegenstelling tot CD4 heeft LAG-3 een negatief effect op T-celfuncties. Momenteel wordt onderzocht hoe dit gereguleerd wordt. In vivo studies in muismodellen toonden reeds aan dat LAG-3 signaaltransductie leidt tot inhibitie van de celcyclus met verminderde T-celexpansie tot gevolg [41-43].
TIM-3 is terug te vinden op interferon-gamma (IFNg) secreterende CD4+ T helper 1 cellen (Th1), type 1 cytotoxische T-cellen (Tc1) en innate immuuncellen zoals monocyten en macrofagen [44]. Het bindt aan galectine-9, dat tot expressie komt op meerdere celtypes alsook op verschillende kankercellen [45]. TIM-3 zorgt voor de homeostase van Th1 en Tc1 cellen, waardoor auto-immuniteit wordt voorkomen. Wanneer er overexpressie is van TIM-3 resulteert dit in verhoogde celdood en een verminderde functie van CD4+ Th1 en Tc1 cellen. De moleculaire mechanismen hierachter zijn nog onbekend. Verschillende preklinische in vitro en in vivo studies hebben reeds aangetoond dat T-celactivatie kan hersteld worden door TIM-3 blokkade, wat beaamd wordt door resultaten van klinische studies [39;46-48].
Samengevat kan men stellen dat TIM-3 en LAG-3 aantrekkelijke doelwitten zijn voor kanker immuuntherapie. Een beter inzicht in hun immuunregulerende mechanismen zou bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe, effectieve kankerbehandelingen.

Immuuncheckpuntblokkade in verschillende kankertypes: klinische resultaten

Er zijn verschillende PD-1 antilichamen beschikbaar voor klinisch gebruik, waaronder nivolumab (Opdivo®, BMS), pembrolizumab (Keytruda®, Merck) en pidilizumab (Cure-Tech). Pidilizumab, een gehumaniseerd (i.e. mix van humaan en muis) IgG1 antilichaam, werd als eerste klinisch getest [49]. Het werd goed verdragen en langdurige respons (>60 weken) werd geobserveerd in patiënten met hematologische maligniteiten. Intussen zijn pembrolizumab en nivolumab goedgekeurd voor de behandeling van melanoom en niet-kleincellige longkanker. In tegenstelling tot pidilizumab en pembrolizumab is nivolumab een humaan IgG4 antilichaam. Het werd eerst onderzocht in vergevorderde solide tumoren in een fase 1 studie (NCT000441337) [50]. Hieruit bleek er een correlatie te zijn tussen PD-L1 expressie en effect van anti-PD-1 behandeling. In een studie met reeds behandelde patiënten met niet-kleincellige longkanker zorgde nivolumab voor een toename van overleving met 3,2 maanden in vergelijking met het cytostaticum docetaxel [51].
Veelbelovende resultaten zijn ook al beschreven voor anti-PD-L1 therapie, onder andere in een studie met verschillende types van vergevorderde kankers waarin het antilichaam BMS-936559 werd getest [9]. Atezolizumab® (Genentech) en durvalumab® (AstraZeneca) zijn humane IgG1 antilichamen, ook gericht tegen PD-L1. Beide antilichamen bevatten een mutatie waardoor ze geen antilichaam afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit uitlokken. Dit zorgt ervoor dat PD-L1+

immuuncellen niet worden aangevallen door het eigen immuunsysteem wanneer het antilichaam eraan bindt. Een goed veiligheidsprofiel en langdurige klinische activiteit werden beschreven voor durvalumab [42]. Momenteel wordt ook avelumab® (Pfizer) als PD-L1 blokkerend antilichaam onderzocht in een fase 1 studie (NCT01772004). In tegenstelling tot atezolizumab en durvalumab heeft dit anti-PD-L1 antilichaam geen mutatie in zijn F_c receptor bindend fragment, waardoor PD-L1+ immuuncellen gedepleteerd kunnen worden.
Tot nu toe is er slechts zeer beperkte informatie beschikbaar over anti-PD-L2 antilichamen in klinische studies. Aangezien PD-L2 in vergelijking met PD-L1 met een hogere affiniteit bindt aan PD-1 én omdat beschreven is dat PD-L2 expressie op tumorcellen of in het stroma een anti-respons tegengaat [33], is dit zeker ook een interessante molecule voor doelgerichte immuuntherapie. Momenteel wordt het PD-L2 antilichaam rHIgM12B7 onderzocht in een fase 1 studie (NCT00658892). Als alternatief voor blokkerende antilichamen werd het fusieproteïne AMP-244 ontwikkeld (GSK); een recombinant eiwit bestaande uit het extracellulaire deel van humaan PD-L2 en het Fc fragment van humaan IgG1. Een fase 1 studie (NCT01352884) in vergevorderde solide tumoren toonde aan dat er een reductie in PD-1+ cellen was naarmate de behandeling met AMP-244 vorderde. Ook werd vastgesteld dat de T-cel effectorfunctie hersteld werd [52], maar verder onderzoek is nodig om het werkingsmechanisme van AMP-244 te ontrafelen.
IMP-321, een LAG-3 blokkerend antilichaam, werd reeds onderzocht in melanoom, borst- en nierkanker. Deze studies toonden een versterkte anti-tumor respons en een betere tumorcontrole [29;41;53;54]. Resultaten van verschillende trials met IMP-321 in verscheidene kankertypes zijn op komst. Daarnaast is er ook BMS-986016, een ander LAG-3 antilichaam, dat momenteel onderzocht wordt in patiënten met vergevorderde solide tumoren in combinatie met het anti-PD-1 antilichaam nivolumab (NCT01968109). Binnenkort start een multicentrische studie in patiënten met metastatische solide tumoren (NCT02608268), waarbij de werkzaamheid van een humaan anti-TIM-3 antilichaam, MBG453 (Novartis) zal getest worden, al dan niet in combinatie met een anti-PD-1 antilichaam, PDR001 (Novartis).

Biedt immuuncheckpuntinhibitie een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor MPM?

Hoewel gegevens over de rol van tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) in MPM elkaar tegenspreken [55-58], is het intussen duidelijk dat T-lymfocyten belangrijk zijn voor anti-tumor immuniteit en dat activatie van deze cellen via immuuncheckpuntinhibitie mogelijkheden biedt om de prognose van MPM patiënten te verbeteren.
Momenteel wordt tremelimumab, een anti-CTLA-4 antilichaam, onderzocht in maligne mesothelioom. Synergie tussen CTLA-4 blokkade en chemotherapie werd reeds preklinisch aangetoond in mesothelioom muismodellen [59;60]. Bovendien werden er al veelbelovende resultaten gezien met CTLA-4 inhibitie in MPM patiënten. De MESO-TREM-2008 (NCT01649024) studie toonde aan dat CTLA-4 blokkade een gunstige klinische activiteit en goed veiligheidsprofiel heeft in patiënten met chemotherapie-resistent mesothelioom [10]. Bij 31% van de patiënten werd controle van de ziekte vastgesteld met een mediane overleving van 10,7 maanden, wat gunstiger is dan de 8,7 maanden beschreven voor patiënten behandeld met chemotherapie als tweedelijnsbehandeling [61]. Bevindingen van deze studie correleren met deze van de MESO-TREM-2012 studie (NCT01655888), waarbij een lagere concentratie tremelimumab werd toegediend in meerdere doses en een onderhoudsperiode werd ingelast. Het veiligheidsprofiel was goed voor de 29 patiënten in deze studie en er was een mediane overleving van 11,3 maanden. Resultaten van een gerandomiseerde fase 2 studie, waarin tremelimumab behandeling vergeleken wordt met placebo als tweede- en derdelijnsbehandeling, zijn op komst (NCT01843374). Recente preliminaire data van de KEYNOTE-O28 fase 1 studie, waarin pembrolizumab (10 mg/2 weken) behandeling onderzocht

werd in 25 MPM patiënten, toonde partiële respons in 7 patiënten (28%) en stabiele ziekte in 12 patiënten (48%). Er wordt nu in een fase 2 studie (NCT02399371) onderzocht in welke mate pembrolizumab werkzaam is in MPM en of PD-L1 expressie een goede biomerker zou zijn voor respons op PD-1 inhibitie.
Samengevat tonen de klinische resultaten aan dat PD-1 en PD-L1 inhibitie nieuwe mogelijkheden bieden voor de behandeling van MPM. Voor PD-L2, TIM-3 en LAG-3 werd tot op heden nog niets beschreven in mesothelioom, maar het is zeker interessant om dit te onderzoeken.

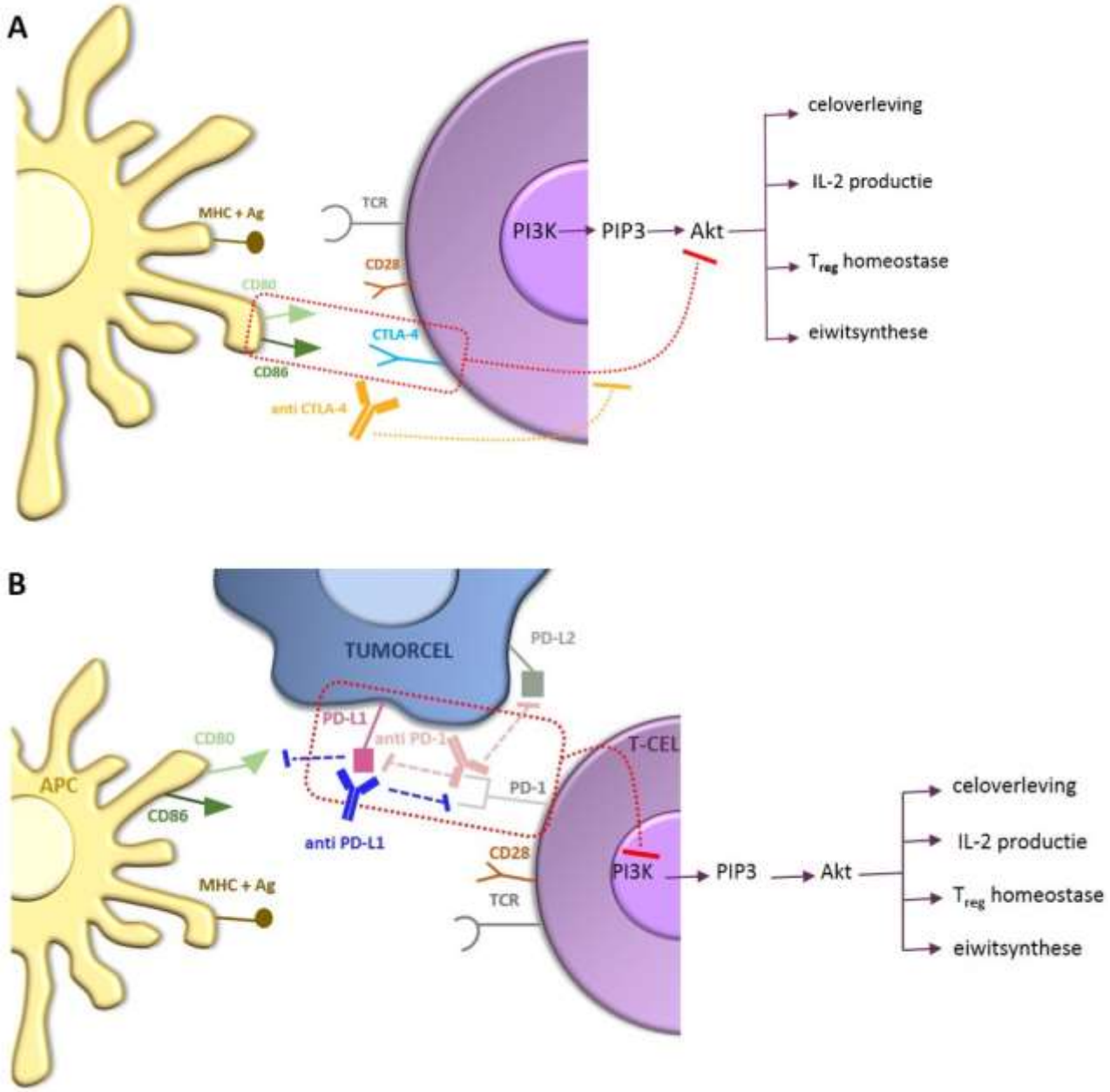
Discussie

In verschillende kankertypes werden reeds veelbelovende resultaten beschreven voor immuuncheckpunt blokkerende antilichamen [62]. In MPM ondersteunen klinische resultaten met CTLA-4 blokkade, alsook expressiedata van PD-1 en PD-L1 [63-67] verder onderzoek naar immuuncheckpunt doelgerichte therapie als een nieuwe behandelingsstrategie. PD-L1 expressie in MPM varieert van 20% tot 70%. Deze brede range kan onder andere te wijten zijn aan de heterogeniteit van de expressie in de tumor en tussen de verschillende tumoren, het gebruik van een andere drempelwaarde of andere immunohistochemische antilichamen voor het bepalen van PD-L1 positiviteit en de dynamiek van expressie bepaald door veranderingen in de tumormicro-omgeving. Momenteel is het nog onduidelijk welke waarde de PD-L1 expressie heeft als predictieve biomerker voor PD-1 en/of PD-L1 doelgerichte therapie. Onderzoek naar de expressie van andere immuuncheckpunten en het effect van hun inhibitie in MPM zou kunnen leiden tot de ontdekking van een nieuwe doelwitmolecule.
De mate waarin tumorcellen gemuteerd zijn is ook een belangrijk aspect dat bijdraagt tot de gevoeligheid voor immuuntherapie. Immuuncheckpuntinhibitie zou beter werken in kankertypes met veel neo-antigenen (als gevolg van talrijke mutaties), omdat reeds geïnduceerde immuunresponsen dan versterkt worden door de blokkerende antilichamen [68]. Hoewel er nog niets geweten is over het aantal neo-antigenen in MPM, tonen preklinische [59;60] en klinische data [10;69;70] aan dat deze kanker gevoelig is voor immuuncheckpuntblokkade.
Aangezien er meerdere signaaltransductiepathways betrokken zijn bij de inhibitie van anti-tumor responsen is het zeer waarschijnlijk dat het blokkeren van meerdere pathways zal leiden tot een sterkere anti-kanker immuniteit. Wolchock et al. [71] rapporteerden als eersten over de combinatie van anti-CTLA-4 (ipilimumab) en anti-PD-1 (nivolumab) in melanoom. Een verhoogd percentage responders werd vastgesteld, maar er was ook een toename in toxiciteit van de combinatietherapie in vergelijking met de ipilimumab monotherapie. Het veiligheidsprofiel van de combinatietherapie was wel nog aanvaardbaar. Gelijkaardige resultaten werden gerapporteerd in een andere studie (NCT01927419). Naast melanoom werd de combinatie van nivolumab en ipilimumab ook getest als eerstelijnsbehandeling in niet-kleincellig longcarcinoom (NCT01454102). De combinatie toonde goede resultaten en anti-tumor responsen werden beschreven voor patiënten zowel met PD-L1+ als PD-L1- tumoren. De combinatie van anti-PD-1 met anti-LAG-3 of TIM-3 vertoonde ook betere anti-kanker responsen in vergelijking met monotherapie [40;72;73]. Tot nu toe is er nog geen combinatietherapie van immuuncheckpunt blokkerende antilichamen beschreven in MPM. Naast het combineren van immuuncheckpuntinhibitoren, werden er in verschillende kankertypes, zoals melanoom, prostaat- en borstkanker, ook veelbelovende preklinische en klinische resultaten behaald met de combinatie van immuuncheckpuntinhibitie met chemotherapie [59;74-79].

Conclusie

Ondanks het feit dat mesothelioom interessante immunologische eigenschappen vertoont, is hier nog niet veel onderzoek naar gedaan. Onderzoek naar de expressie van immuuncheckpunten kan mogelijks bijdragen tot de ontdekking van nieuwe biomerkers, wat de patiëntenselectie zal vergemakkelijken en waardoor toxische nevenwerkingen in 'non-responders' kunnen vermeden worden. Een beter begrip van het werkingsmechanisme van immuuncheckpunt blokkerende antilichamen zal bijdragen aan het ontwerpen van optimale combinatietherapieën.

Figuur



Figuur 1: De invloed van CTLA-4, PD-1 en PD-L1 blokkerende antilichamen op T-celactivatie. Wanneer er voldaan is aan de 2 signalen die nodig zijn voor T-celactivatie (1 en 2), resulteert dit via intracellulaire signaaltransductie (3) in de transcriptie van verschillende genen die een belangrijke rol spelen bij de synthese van proteïnen, de productie van cytokines en de overleving en differentiatie van T-cellen. **(A)** Als CTLA-4 het co-stimulerende signaal verhindert, wordt T-celactivatie geblokkeerd. CTLA-4 blokkerende antilichamen zorgen ervoor dat de co-stimulerende moleculen kunnen binden aan CD28 op de T-cel, waardoor de T-celactiverende

signaaltransductie kan plaatsvinden. **(B)** Als PD-L1 op een tumorcel bindt aan PD-1 op de T-cel, dan wordt T-celactivatie en -proliferatie verhinderd door inhibitie van de intracellulaire PI3K signaaltransductie. PD-1/PD-L1 interactie kan geblokkeerd worden door: (i) PD-1 blokkerende antilichamen die de binding van PD-1 aan PD-L1 verhinderen, of (ii) PD-L1 blokkerende antilichamen die de interactie tussen PD-L1 en PD-1 voorkomen, alsook tussen PD-L1 en CD80. Laatstgenoemde molecule wordt beschreven als een tweede receptor voor PD-L1.

References

1. van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: the standard of care and challenges for future management. Crit Rev Oncol Hematol 2011 May;78(2):92-111.
2. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005 Oct 13;353(15):1591-603.
3. Bagia M, Nowak AK. Novel targeted therapies and vaccination strategies for mesothelioma. Curr Treat Options Oncol 2011 Jun;12(2):149-62.
4. Robert C, Soria JC, Eggermont AM. Drug of the year: programmed death-1 receptor/programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. Eur J Cancer 2013 Sep;49(14):2968-71.
5. Wong RM, Ianculescu I, Sharma S, et al. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. Current status and future prospects. Am J Respir Cell Mol Biol 2014 May;50(5):870-5.
6. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013 Jul 11;369(2):134-44.
7. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. Clin Cancer Res 2013 Jan 15;19(2):462-8.
8. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
9. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012 Jun 28;366(26):2455-65.
10. Calabro L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2013 Oct;14(11):1104-11.
11. van EA, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. J Exp Med 1999 Aug 2;190(3):355-66.
12. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeeck JP, Smits EL. Targeting immune checkpoints: New opportunity for mesothelioma treatment? Cancer Treat Rev 2015 Dec;41(10):914-24.
13. Pico de CY, Masucci G, Hansson J, Kiessling R. Myeloid-derived suppressor cells and their role in CTLA-4 blockade therapy. Cancer Immunol Immunother 2014 Sep;63(9):977-83.
14. Pioli C, Gatta L, Ubaldi V, Doria G. Inhibition of IgG1 and IgE production by stimulation of the B cell CTLA-4 receptor. J Immunol 2000 Nov 15;165(10):5530-6.
15. Pistillo MP, Tazzari PL, Palmisano GL, et al. CTLA-4 is not restricted to the lymphoid cell lineage and can function as a target molecule for apoptosis induction of leukemic cells. Blood 2003 Jan 1;101(1):202-9.
16. Wang XB, Giscombe R, Yan Z, Heiden T, Xu D, Lefvert AK. Expression of CTLA-4 by human monocytes. Scand J Immunol 2002 Jan;55(1):53-60.
17. Leung HT, Bradshaw J, Cleaveland JS, Linsley PS. Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4, a high-avidity receptor for CD80 and CD86, contains an intracellular localization motif in its cytoplasmic tail. J Biol Chem 1995 Oct 20;270(42):25107-14.
18. Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer. Cancer Control 2014 Jan;21(1):80-9.
19. Mandelbrot DA, Oosterwegel MA, Shimizu K, et al. B7-dependent T-cell costimulation in mice lacking CD28 and CTLA4. J Clin Invest 2001 Apr;107(7):881-7.
20. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. Immunol Rev 2009 May;229(1):12-26.
21. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012 Apr;12(4):252-64.

22. Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. J Natl Cancer Inst 2010 Sep 22;102(18):1388-97.
23. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010 Aug 19;363(8):711-23.
24. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012 Apr;24(2):207-12.
25. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010 Jul;236:219-42.
26. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. Neoplasia 2006 Mar;8(3):190-8.
27. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Feb 27;104(9):3360-5.
28. Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2007 Apr 1;13(7):2151-7.
29. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. Clin Cancer Res 2005 Apr 15;11(8):2947-53.
30. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. Immunity 2007 Jul;27(1):111-22.
31. Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, Lake RA, Lesterhuis WJ. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. Clin Dev Immunol 2012;2012:656340.
32. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008 Jun;8(6):467-77.
33. Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. Biochem Biophys Res Commun 2003 Aug 1;307(3):672-7.
34. Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandala M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jan;89(1):140-65.
35. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006 Feb 9;439(7077):682-7.
36. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. J Exp Med 2009 Dec 21;206(13):3015-29.
37. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014 Nov 27;515(7528):558-62.
38. Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. J Clin Invest 2007 Nov;117(11):3383-92.
39. Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, Blazar BR, Kuchroo VK, Anderson AC. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. J Exp Med 2010 Sep 27;207(10):2187-94.
40. Fourcade J, Sun Z, Benallaoua M, et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. J Exp Med 2010 Sep 27;207(10):2175-86.
41. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. Curr Top Microbiol Immunol 2011;344:269-78.
42. Macon-Lemaitre L, Triebel F. The negative regulatory function of the lymphocyte-activation gene-3 co-receptor (CD223) on human T cells. Immunology 2005 Jun;115(2):170-8.
43. Workman CJ, Vignali DA. Negative regulation of T cell homeostasis by lymphocyte activation gene-3 (CD223). J Immunol 2005 Jan 15;174(2):688-95.
44. Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. Science 2007 Nov 16;318(5853):1141-3.
45. Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. Nature 2002 Jan 31;415(6871):536-41.

46. Ngiow SF, von SB, Akiba H, Yagita H, Teng MW, Smyth MJ. Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-gamma-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. Cancer Res 2011 May 15;71(10):3540-51.
47. Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, et al. Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia. Blood 2011 Apr 28;117(17):4501-10.
48. Fourcade J, Kudela P, Andrade Filho PA, et al. Immunization with analog peptide in combination with CpG and montanide expands tumor antigen-specific CD8+ T cells in melanoma patients. J Immunother 2008 Oct;31(8):781-91.
49. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. Clin Cancer Res 2008 May 15;14(10):3044-51.
50. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010 Jul 1;28(19):3167-75.
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015 Jul 9;373(2):123-35.
52. Infante J.R., Powderly J.D., Burris H.A., Kittaneh M., Houston Grice J., Smother J.F., Brett S., Fleming M.E., May R., Marshall S., Devenport M., Pillemer S., Pardoll D.M., Chen L., Langermann S., LoRusso P., Cannon S. Clinical and pharmacodynamic (PD) results of a phase I trial with AMP-224 (B7-DC Fc) that binds to the PD-1 receptor. J Clin Oncol 31. 2013.

Ref Type: Abstract

53. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
54. Brignone C, Gutierrez M, Mefti F, et al. First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3Ig) enhances immune responses and antitumor activity. J Transl Med 2010;8:71.
55. Yamada N, Oizumi S, Kikuchi E, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. Cancer Immunol Immunother 2010 Oct;59(10):1543-9.
56. Leigh A.R., Webster I. Lymphocytic infiltration of pleural mesothelioma and its significance for survival. S Afr Med J 1982;61:1007-9.
57. Anraku M, Cunningham KS, Yun Z, et al. Impact of tumor-infiltrating T cells on survival in patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2008 Apr;135(4):823-9.
58. Mudhar HS, Fisher PM, Wallace WA. No relationship between tumour infiltrating lymphocytes and overall survival is seen in malignant mesothelioma of the pleura. Eur J Surg Oncol 2002 Aug;28(5):564-5.
59. Lesterhuis WJ, Salmons J, Nowak AK, et al. Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity. PLoS One 2013;8(4):e61895.
60. Wu L, Yun Z, Tagawa T, Rey-McIntyre K, de PM. CTLA-4 blockade expands infiltrating T cells and inhibits cancer cell repopulation during the intervals of chemotherapy in murine mesothelioma. Mol Cancer Ther 2012 Aug;11(8):1809-19.
61. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. Lung Cancer 2012 Mar;75(3):360-7.
62. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science 2013 Dec 20;342(6165):1432-3.
63. Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. J Thorac Oncol 2014 Jul;9(7):1036-40.
64. Cedres S., Ponce Aix S., Zugazagoitia J., Anguita A., Sansano I., Navarro A., Martinez A., Martinez P., Fidalgo P., Felip E. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). Annals of Oncology 25[5]. 2014.

Ref Type: Abstract

65. Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, et al. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). PLoS One 2015;10(3):e0121071.
66. Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Illei PB. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. Laboratory Investigation 94. 2014.

Ref Type: Abstract

67. Kindler H.L., Di, ietro A., obbins P.B., Hong S., halabi A., brahim R, alabro L, aio M. A randomized, double-blind study comparing tremelimumab to placebo in second and third line treatment of subjects with unresectable pleural or peritoneal mesothelioma. J.Thorac.Oncol. 8. 2013.

Ref Type: Abstract

68. Giorgio Parmiani, Cristina Macalli, Michele Maio. Integrating Immune Checkpoint Blockade with Anti-Neo/Mutated Antigens Reactivity to Increase the Clinical Outcome of Immunotherapy. Vaccines 2015;3(2):420-8.
69. Alley E.W., Molife L.R., Santoro A., Beckey K., Yuan S., Cheng J.D., Piperdi B., Schellens J.H.M. Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: Preliminary results from KEYNOTE-028. Proceedings of the 16th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research , 18-22. 2015.

Ref Type: Abstract

70. Calabro L, Morra a., Fonsatti E., Cuataia O., Fazio C., Danielli R., Giannarelli D., Altomonte M., Di Giacomo AM, Maio M. A phase 2 single-arm study with tremelimumab at an optimized doseing schedule in second-line mesothelioma patients. J Clin.Oncol. 32. 2014.

Ref Type: Abstract

71. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013 Jul 11;369(2):122-33.
72. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. Cancer Res 2012 Feb 15;72(4):917-27.
73. Baitsch L, Legat A, Barba L, et al. Extended co-expression of inhibitory receptors by human CD8 T-cells depending on differentiation, antigen-specificity and anatomical localization. PLoS One 2012;7(2):e30852.
74. Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy--a practical partnership. Nat Rev Cancer 2005 May;5(5):397-405.
75. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. Cancer 2007 Dec 15;110(12):2614-27.
76. Tarhini AA, Iqbal F. CTLA-4 blockade: therapeutic potential in cancer treatments. Onco Targets Ther 2010;3:15-25.
77. Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. J Clin Oncol 2008 Nov 10;26(32):5275-83.
78. Langer LF, Clay TM, Morse MA. Update on anti-CTLA-4 antibodies in clinical trials. Expert Opin Biol Ther 2007 Aug;7(8):1245-56.
79. Mokyr MB, Kalinichenko T, Gorelik L, Bluestone JA. Realization of the therapeutic potential of CTLA-4 blockade in low-dose chemotherapy-treated tumor-bearing mice. Cancer Res 1998 Dec 1;58(23):5301-4.