

Potenzieller Biomarker gegen das Zielmolekül PD-L1



Die Immuntherapie ist eine vielversprechende Behandlungsoption bei bestimmten Tumorerkrankungen. Eine zentrale Schaltstelle für deren Wirksamkeit ist der Transmembranligand PD-L1 (programmed death-ligand 1). PD-L1 auf Krebszellen bindet an zytotoxische T-Zellen, was die körpereigene Immunabwehr hemmen kann. Therapeutische Antikörper gegen PD-L1 unterbrechen diesen Signalweg, wodurch Tumorzellen vom Immunsystem wieder bekämpft werden können. Der neue Biomarker PD-L1 gibt möglicherweise Aufschluss darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit Patienten auf ein Anti-PD-L1-Medikament tatsächlich ansprechen.

Tumorzellen präsentieren Fremdartigene, sie können dadurch vom körpereigenen Immunsystem prinzipiell erkannt und eliminiert werden. T-Zellen spielen dabei eine zentrale Rolle.¹ Bestimmte Tumorentitäten exprimieren in bis zu 88 % aller Fälle den Transmembranliganden PD-L1 auf der Zelloberfläche.² Dieser fungiert als Schaltstelle zur Aktivierung bzw. Inaktivierung der zielgerichteten Immunantwort.³ Die Bindung von PD-L1 an den entsprechenden Rezeptor PD1 (programmed death-receptor 1) auf der Oberfläche aktivierter T-Zellen hemmt deren Proliferation, Zytokinproduktion und zytotoxische Aktivität und führt zu ihrer funktionalen Deaktivierung.⁴ Normalerweise verhindert dieser Signalweg die Immunreaktionen gegen gesunde Körperzellen, er wird jedoch auch von Tumorzellen

zur Schwächung der gegen sie gerichteten Abwehr genutzt. Zudem kann das Tumormikromilieu die PD-L1-Expression auf der Oberfläche infiltrierender Immunzellen anregen. Auch die Interaktion von PD-L1 und PD1 auf Immunzellen verhindert eine Aktivierung zytotoxischer T-Zellen.⁴

Nicht alle Patienten mit einer bestimmten Krebserkrankung, z. B. Lungenkrebs, weisen eine Expression von PD-L1 auf Tumorzellen auf. Patienten mit PD-L1-positiven Tumorzellen jedoch profitieren möglicherweise vom zielgerichteten molekularen Wirkmechanismus therapeutischer Antikörper gegen PD-(L)1, weil dadurch die T-Zell-Inaktivierung verhindert und die Immunabwehr reaktiviert wird.⁴

Der VENTANA PD-L1 Test

Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Immuntherapie scheint mit der Expression von PD-L1 assoziiert zu sein.¹ Die Expression des Transmembranliganden lässt sich mit einem spezifischen Antikörper nachweisen und sichtbar machen. Der neue VENTANA PD-L1 (SP142) Test ist eine schnelle, standardisierte und zuverlässige immunhistochemische Methode, um den PD-L1-Status auf Tumor- und Immunzellen zu bestimmen. Der Assay mit dem Antikörper SP142 ist darauf optimiert, nicht nur die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen selbst, sondern auch dessen Expressionsmuster auf infiltrierenden Immunzellen

im Tumormikromilieu zu detektieren. Dabei wird die Membran der Tumorzellen teilweise oder vollständig peripher gefärbt und die der Immunzellen punktförmig oder linear.⁵

Der VENTANA PD-L1 (SP142) Test ist seit kurzem für den klinischen Gebrauch mit CE-IVD-Label verfügbar und läuft vollautomatisiert auf dem System BenchMark Ultra.⁵

Für die USA hat die FDA dem Test eine Zulassung als Complementary Diagnostics für das Indikationsgebiet metastasiertes Urothelkarzinom in Assoziation mit einer Atezolizumab-Therapie von Roche erteilt. Der Assay soll Kliniker bei ihren Therapieentscheidungen unterstützen.⁶

Literatur

- 1 Blank C, Mackensen A: *Cancer Immunol Immunother* (2007); 56(5): 739-745
- 2 VENTANA PDL1 (SP142) Assay: *Wir bringen Farbe ins Tumormikromilieu* (2016)
- 3 Zou W, Chen L: *Nat Rev Immunol* (2008); 8(6): 467-477
- 4 Herbst RS et al: *Nature* (2014); 515(7528): 563-567
- 5 Packungsbeilage VENTANA PD-L1 (SP142) IHC Assay (2016)
- 6 VENTANA PDL1 (SP142) Assay Pressemitteilung von Roche vom 18.05.2016



Dr. Katja Janssen
Pharma Liaison
Managerin
Tissue Diagnostics
0173 586-1365
katja.janssen@
roche.com