

Beispiele für die Notwendigkeit von Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung

Malignes Melanom (schwarzer Hautkrebs)

Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System

By Charles M. Balch, Seng-Jaw Soong, Jeffrey E. Gershenwald, John F. Thompson, Douglas S. Reintgen, Natale Cascinelli, Marshall Urist, Kelly M. McMasters, Merrick I. Ross, John M. Kirkwood, Michael B. Atkins, John A. Thompson, Daniel G. Coit, David Byrd, Renee Desmond, Yuting Zhang, Ping-Yu Liu, Gary H. Lyman, and Alberto Morabito

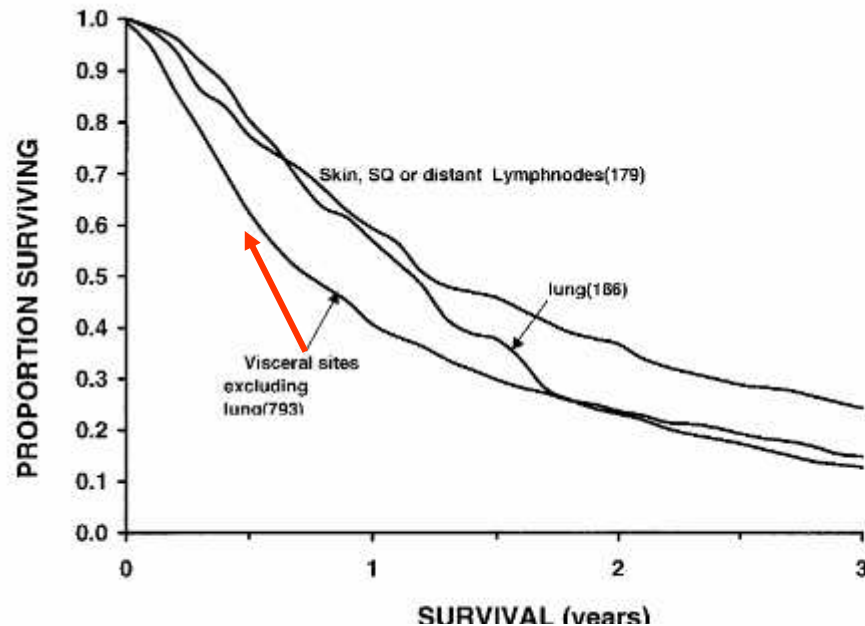


Fig 7. Survival curves of 1,158 patients with metastatic melanomas at distant sites. Survival differences are significantly greater for skin, subcutaneous, and distant lymph node metastases compared with lung metastases ($P = .003$) or other visceral sites of metastases ($P < .0001$).



**Schnelles Todesurteil
Im Stadium IV**

Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 16 (August 15), 2001: pp 3622-3634

**Der rote Pfeil zeigt zB Überleben nach 0.5 Jahren (untere Skala)
bei 55% (linke Skala)
Keine relevante Therapiemöglichkeit**

**In der Folge nun eine Serie bahnbrechender Forschungserfolge,
gezeigt an Hand der jeweiligen Veröffentlichung,
wie man nun eine Behandlungsmöglichkeit für diesen Tumor hat
und welchen Anteil daran Mausversuche hatten**

Chronologische Reihenfolge...

1992: Identifizierung und Charakterisierung des Gens für das Protein PD-1 in Mauszellen

The EMBO Journal vol.11 no.11 pp.3887 – 3895, 1992

Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death

**Yasumasa Ishida, Yasutoshi Agata,
Keiichi Shibahara and Tasuku Honjo¹**

Department of Medical Chemistry, Kyoto University Faculty of
Medicine, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

1994: Identifizierung des Gens für menschliches PD-1 (unter Zuhilfenahme der Information von Maus PD-1, siehe Pfeil)

SHORT COMMUNICATION

Structure and Chromosomal Localization of the Human PD-1 Gene (PDCD1)

TAKASHI SHINOHARA, MASAFUMI TANIWAKI,* YASUMASA ISHIDA,
MASASHI KAWAICHI, AND TASUKU HONJO¹

*Department of Medical Chemistry, Kyoto University Faculty of Medicine; and *Third Department of Internal Medicine,
Kyoto Prefectural Medical School, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan*

Received March 4, 1994; revised June 24, 1994

GENOMICS 23, 704-706 (1994)

0888-7543/94 \$6.00

Copyright © 1994 by Academic Press, Inc.

All rights of reproduction in any form reserved.

A cDNA encoding mouse PD-1, a member of the immunoglobulin superfamily was previously isolated from apoptosis-induced cells by subtractive hybridization. To determine the structure and chromosomal location of the human PD-1 gene, we screened a human T cell cDNA library by mouse PD-1 probe and isolated a cDNA coding for the human PD-1 protein. The deduced amino acid sequence of human PD-1 was 60% identical to the mouse counterpart, and a putative tyrosine kinase-association motif was well conserved. The human PD-1 gene was mapped to 2q37.3 by chromosomal *in situ* hybridization. © 1994 Academic Press, Inc.



**Im Weiteren (ohne hier dargestellte Publikation, da unwichtig)
Feststellung,**

- a) dass PD-1 auf der Oberfläche mancher Abwehrzellen
sitzt**
- b) es ein Partnermolekül mit Namen PD-L1 gibt.
Wenn PD-L1 an PD1 auf der Zelloberfläche bindet,
entsteht ein Signal in der Zelle mit PD-1**

1999: Herstellung einer Maus ohne PD-1 Gen und daher ohne PD-1 Protein

Immunity, Vol. 11, 141-151, August, 1999, Copyright ©1999 by Cell Press

Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the *PD-1* Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor

Hiroyuki Nishimura,* Masato Nose,[§]
Hiroshi Hiai,[†] Nagahiro Minato,[‡]
and Tasuku Honjo*¹

*Department of Medical Chemistry

[†]Department of Pathology and Biology of Diseases

[‡]Department of Immunology and Cell Biology

Faculty of Medicine

Kyoto University

Yoshida-Konoe, Sakyo-ku

Kyoto, 606-8501

Japan

[§]Department of Pathology

Ehime University School of Medicine

Shigenobu-cho, Onsen-gun

Ehime, 791-0295

Japan

Eine Maus ohne PD-1 entwickelt Autoimmun-Erkrankungen

**Daher: erstmalige Entdeckung einer hemmenden Funktion von PD-1
im Immunsystem**

**Besondere Immunzellen zur Abwehr von
Tumoren und Viren sind T-Lymphozyten**

**2006: Beschreibung einer T-Lymphozyten-Population
mit PD-1 auf ihrer Oberfläche bei einer chronischen
Virusinfektion in Mäusen**

ARTICLES

nature

Vol 439|9 February 2006|doi:10.1038/nature04444

**Restoring function in exhausted CD8
T cells during chronic viral infection**

Daniel L. Barber¹, E. John Wherry², David Masopust¹, Baogong Zhu³, James P. Allison⁴, Arlene H. Sharpe⁵,
Gordon J. Freeman³ & Rafi Ahmed¹

Hypothese: PD-1 hemmt die T-Lymphozyten

Idee: Einsatz eines Antikörpers gegen PD-1 in Mäusen, zur Verhinderung der Bindung von PD-1 an sein Partnermolekül PD-L1.

Frage: Wird die Hemmung nun beeinflusst?

Wird „enthemmt“ und werden die T-Lymphozyten wieder aktiv?

Erfolgreiche Therapie der chronischen Virusinfektion?

Antwort: Genau so. Die chronische Infektion wird geheilt

ARTICLES

nature

Vol 439|9 February 2006|doi:10.1038/nature04444

Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection

Daniel L. Barber¹, E. John Wherry², David Masopust¹, Baogong Zhu³, James P. Allison⁴, Arlene H. Sharpe⁵,
Gordon J. Freeman³ & Rafi Ahmed¹

**Im Folgenden eine ähnliche Geschichte
für ein anderes hemmendes Molekül, nämlich CTLA-4**

1987: Identifizierung des Gens für Maus CTLA-4

A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4

**Jean-François Brunet, François Denizot,
Marie-Françoise Luciani, Magali Roux-Dosseto*‡,
Marie Suzan, Marie-Geneviève Mattei†
& Pierre Golstein**

Centre d'Immunologie INSERM-CNRS de Marseille-Luminy,
Case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France

* INSERM U.119, 27, Boulevard Leï Roure, 13009 Marseille, France

† INSERM U.242, CHU Timone, 13385 Marseille Cedex 5, France

‡ Present address: UA CNRS 1175, Faculté de Médecine Secteur Nord,
13326 Marseille Cedex 15, France

1988: Identifizierung des Gens für Human CTLA-4 (unter Zuhilfenahme der Information von Maus CTLA-4)

Eur. J. Immunol. 1988, 18: 1901–1905

Human CTLA-4 gene localization and sequence

1901

Piona Dariavach⁺,
Marie-Geneviève Mattéi[○],
Pierre Golstein[△] and
Marie-Paule Lefranc⁺

Human Ig superfamily CTLA-4 gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human CTLA-4 cytoplasmic domains*

**Im Weiteren (ohne hier dargestellte Publikation, da unwichtig)
Feststellung,**

- a) dass CTLA-4 auf der Oberfläche mancher Abwehrzellen
sitzt**
- b) es ein Partnermolekül mit Namen B7 gibt.
Wenn B7 an CTLA-4 auf der Zelloberfläche bindet,
entsteht ein Signal in der Zelle mit CTLA-4**

1995: Herstellung einer CTLA-4 Gen-defizienten Maus

**Beschreibung einer hemmenden Funktion von CTLA-4
im Immunsystem**

**Lymphoproliferative Disorders with Early
Lethality in Mice Deficient in *Ctla-4***

Paul Waterhouse, Josef M. Penninger, Emma Timms,
Andrew Wakeham, Arda Shahinian, Kelvin P. Lee,
Craig B. Thompson, Henrik Griesser, Tak W. Mak*

SCIENCE • VOL. 270 • 10 NOVEMBER 1995

→ **Autoimmunität in Mäusen ohne CTLA4**

Nebenbei 2014: Bestätigung von Autoimmunität bei Fehlen von CTLA-4 beim Menschen

ARTICLES

nature
medicine

Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations

Desirée Schubert^{1,2,15}, Claudia Bode^{1,15}, Rupert Kenefick^{3,15}, Tie Zheng Hou^{3,15}, James B Wing⁴, Alan Kennedy³, Alla Bulashevskaya¹, Britt-Sabina Petersen⁵, Alejandro A Schäffer⁶, Björn A Grüning⁷, Susanne Unger¹, Natalie Frede¹, Ulrich Baumann⁸, Torsten Witte⁸, Reinhold E Schmidt⁸, Gregor Dueckers⁹, Tim Niehues⁹, Suranjith Seneviratne³, Maria Kanariou¹⁰, Carsten Speckmann¹, Stephan Ehl¹, Anne Rensing-Ehl¹, Klaus Warnatz¹, Mirzokhid Rakhmanov¹, Robert Thimme¹¹, Peter Hasselblatt¹¹, Florian Emmerich¹², Toni Cathomen^{1,12}, Rolf Backofen⁷, Paul Fisch¹³, Maximilian Seidl¹³, Annette May¹³, Annette Schmitt-Graeff¹³, Shinji Ikemizu¹⁴, Ulrich Salzer¹, Andre Franke⁵, Shimon Sakaguchi⁴, Lucy S K Walker^{3,15}, David M Sansom^{3,15} & Bodo Grimbacher^{1,3,15}

2010: Erstmaliger Einsatz von Antikörpern gegen CTLA-4 und PD-1 beim Melanom der Maus (theoretische Vorstellung: „Enthemmung des Immunsystems“ bei Tumoren)

PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors

Michael A. Curran^a, Welby Montalvo^a, Hideo Yagita^b, and James P. Allison^{a,1}

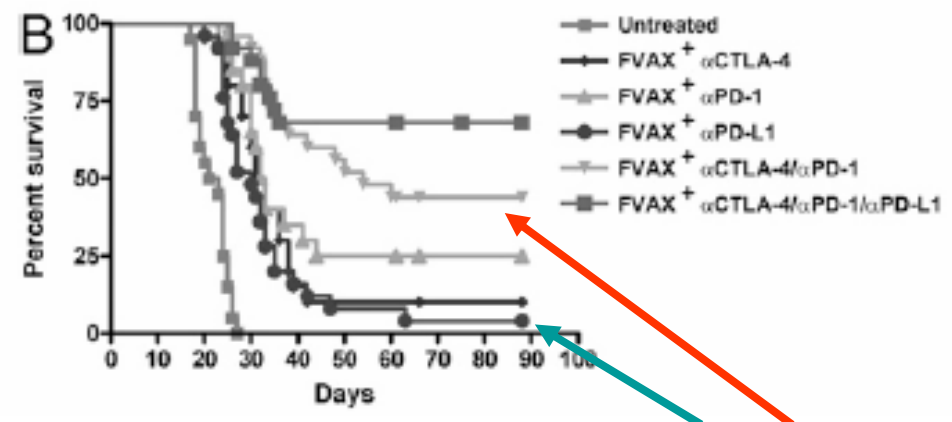
^aHoward Hughes Medical Institute, Department of Immunology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10065; and ^bDepartment of Immunology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

PNAS | March 2, 2010 | vol. 107 | no. 9 | 4275–4280

Überlebenskurve (Achse nach oben)

Roter Pfeil mit beiden Antikörpern

Grüner Pfeil ohne Antikörper



2013: Erstmaliger Einsatz von Antikörpern gegen CTLA-4 und PD-1 beim Melanom des Menschen

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

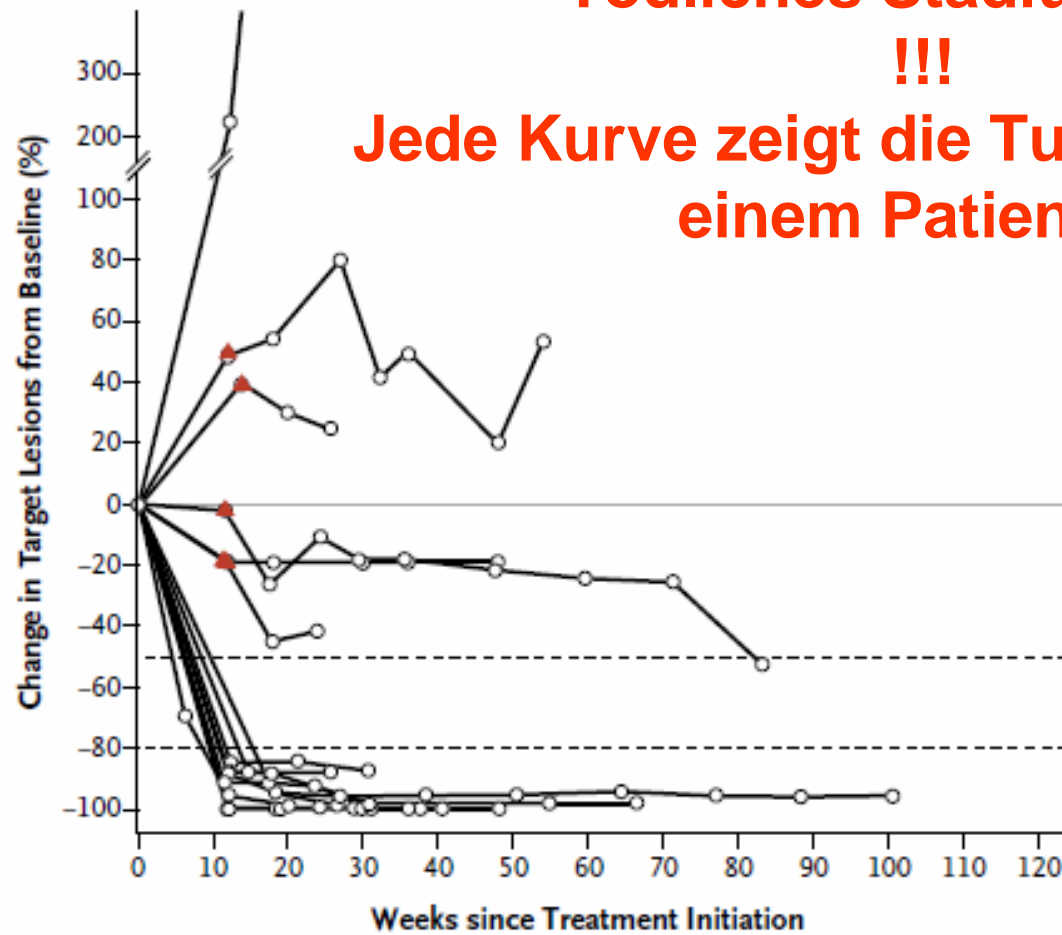
ORIGINAL ARTICLE

(= anti-PD-1) Nivolumab plus Ipilimumab (= anti-CTLA4) in Advanced Melanoma

Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Harriet Kluger, M.D., Margaret K. Callahan, M.D., Ph.D., Michael A. Postow, M.D., Naiyer A. Rizvi, M.D., Alexander M. Lesokhin, M.D., Neil H. Segal, M.D., Ph.D., Charlotte E. Ariyan, M.D., Ph.D., Ruth-Ann Gordon, B.S.N., Kathleen Reed, M.S., Matthew M. Burke, M.B.A., M.S.N., Anne Caldwell, B.S.N., Stephanie A. Kronenberg, B.A., Blessing U. Agunwamba, B.A., Xiaoling Zhang, Ph.D., Israel Lowy, M.D., Ph.D., Hector David Inzunza, M.D., William Feely, M.S., Christine E. Horak, Ph.D., Quan Hong, Ph.D., Alan J. Korman, Ph.D., Jon M. Wigginton, M.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., and Mario Sznol, M.D.

Ergebnis:

A



Tödliches Stadium III/IV

!!!

Jede Kurve zeigt die Tumorgroße bei einem Patienten

Ansprechrate: 53%, Tumorreduktion: 80%

2013

**Zur Erläuterung:
T cells =
T Lymphozyten**



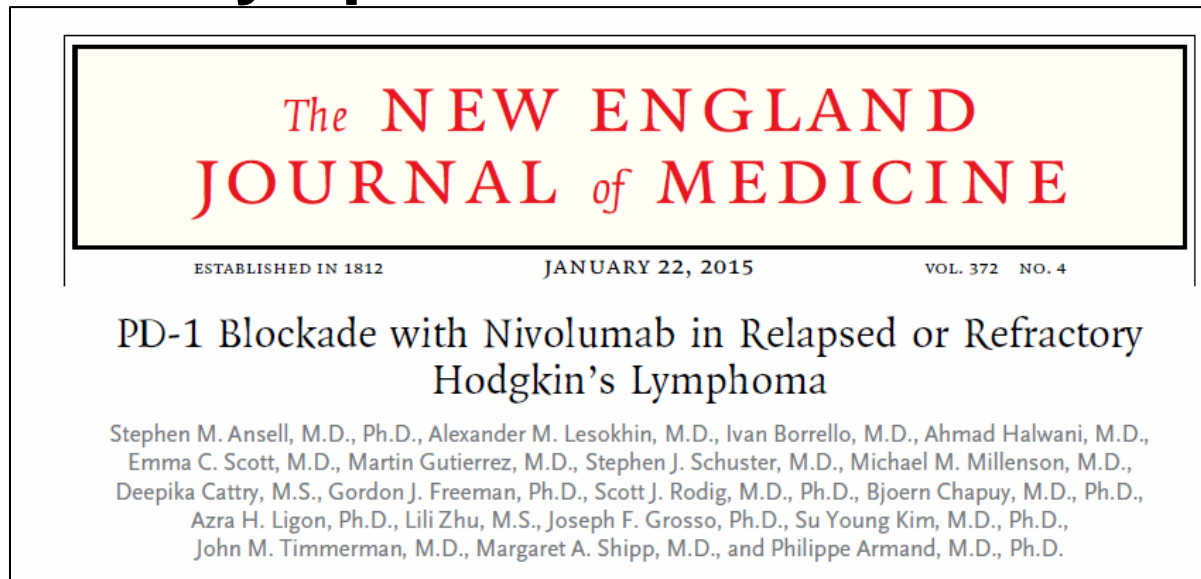
Seitdem:

mehrere unabhängige Bestätigungen im Melanom

Freigabe der Antikörper, man kann sie erwerben und auch ohne Studie einsetzen

**Rückkopplung von Dermatologen in großen Kliniken:
Die Antikörper helfen**

Seitdem (2015): Erfolg beim (sonst tödlichen) Rezidiv von Lymphknotenkrebs durch anti-PD-1



23 Patienten

87% Ansprechen

RESULTS

Of the 23 study patients, 78% were enrolled in the study after a relapse following autologous stem-cell transplantation and 78% after a relapse following the receipt of brentuximab vedotin. Drug-related adverse events of any grade and of grade 3 occurred in 78% and 22% of patients, respectively. An objective response was reported in 20 patients (87%), including 17% with a complete response and 70% with a partial response; the remaining 3 patients (13%) had stable disease. The rate of progression-free survival at 24 weeks was 86%; 11 patients were continuing to participate in the study. Reasons for discontinuation included stem-cell transplantation (in 6 patients), disease progression (in 4 patients), and drug toxicity (in 2 patients). Analyses of pretreatment tumor specimens from 10 patients revealed copy-number gains in *PDL1* and *PDL2* and increased expression of these ligands. Reed-Sternberg cells showed nuclear positivity of phosphorylated STAT3, indicative of active JAK-STAT signaling.

LETTER

doi:10.1038/nature13904

MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer

Thomas Powles¹, Joseph Paul Eder², Gregg D. Fine³, Fadi S. Braiteh⁴, Yohann Loriot⁵, Cristina Cruz⁶, Joaquim Bellmunt⁷, Howard A. Burris⁸, Daniel P. Petrylak², Siew-leng Teng³, Xiaodong Shen³, Zachary Boyd³, Priti S. Hegde³, Daniel S. Chen³ & Nicholas J. Vogelzang⁹

**Aber beim Melanom reagieren die
Hälfte der Patienten immer noch nicht.**

Also: Weitere Tierversuche oder nicht???