

Immunonkologische Marker für die Immunhistochemie



Vom Sehen
zum Erkennen.

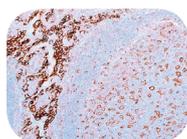
medac

Immunonkologische Marker für die Immunhistochemie

Gerade in den letzten Jahren hat die Immunonkologie völlig neue Möglichkeiten in der Krebstherapie eröffnet. Unabhängig von der Therapiewahl, wie CAR-T-Zell-Therapie bzw. Checkpoint-Inhibition, wird dabei stets das körpereigene Abwehrsystem des Patienten genutzt, um Tumorzellen zu bekämpfen. Durch das bessere Verständnis der Immunantwort, dem Einsatz geeigneter Biomarker und nicht zuletzt durch das wachsende Therapieangebot, kann eine steigende Anzahl an Patienten von einer Immuntherapie profitieren. Dennoch ist es nach wie vor schwierig, das Therapieansprechen gezielt vorherzusagen und somit eine optimale Patientenselektion vornehmen zu können. Derzeit stehen je nach Indikation verschiedene Biomarker zur Verfügung, wie z.B. die Tumormutationslast, der Verlust von Proteinen aus dem DNA-Reparatursystem oder aber die Expression des Checkpoint-Markers PD-L1. So können Tumorzellen durch die lokale Expression von PD-L1 das Immunsystem überlisten, indem sie an den PD-Rezeptor auf der T-Zelle binden und diesen inaktivieren. Die entsprechende Blockade dieser Wechselwirkung bei PD-L1 positiven Zellen im Rahmen einer Therapie kann diese Inhibition unterbinden.

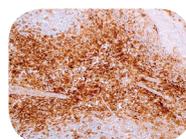
- **Für den Biomarker PD-L1 bietet medac zwei hervorragende Klone an. Zum einen den bekannten Klon 28-8, der Gegenstand zahlreicher Studien ist und zum anderen den Klon ZR3. Der Klon ZR3 stellt eine kostengünstige Alternative dar und wurde bereits in unterschiedlichen Ringversuchsprogrammen, z.B von Quip bzw. NordiQC erfolgreich getestet.**

PD-L1/CD274 (ZR3), Kaninchen monoklonal



0,5 ml Konzentrat	Z2002S
1,0 ml Konzentrat	Z2002
1,0 ml RTU	438R-27
7,0 ml RTU	438R-28

PD-L1/CD274 (28-8), Kaninchen monoklonal



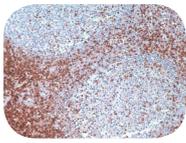
0,1 ml Konzentrat	438R-14
0,5 ml Konzentrat	438R-15
1,0 ml Konzentrat	438R-16
1,0 ml RTU	438R-17
7,0 ml RTU	438R-18

Eine wichtige Rolle spielt zudem das Wechselspiel von Tumor und umgebendem Gewebe, das sich am besten durch die Immunhistochemie darstellen lässt. Gegenstand aktueller Forschung ist derzeit die prädiktive und prognostische Bedeutung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs). Das Eindringen von Immunzellen in den Tumor gilt allgemein als ein gutes Zeichen, da die körpereigene Abwehr gegen den Krebs vorzugehen scheint. Diese sogenannten „heißen“ (inflamed) Tumore weisen eine hohe Anzahl an TILs auf und sind mit einer besseren Prognose assoziiert bzw. scheinen besser auf eine Immuntherapie anzusprechen.¹⁻⁵ Im Gegensatz dazu weisen „kalte“ (non-inflamed) Tumore keine bzw. kaum Lymphozyteninfiltrationen auf, was mit einer schlechteren Prognose und einer geringeren Ansprechrate auf immunonkologische Präparate einhergeht.⁶⁻⁸

TILs sind eine Gruppe von Lymphozyten, die sich um bzw. im Tumor aufhalten und dort verschiedene Funktionen aufweisen. Diese TILs wurden sowohl im Primärtumor, in Lymphknoten, aber auch in Metastasen identifiziert. Die häufigsten Untergruppen sind CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ und FoxP3⁺ T-Lymphozyten. CD8⁺ T-Lymphozyten gehören primär zu den zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs), die in erster Linie für die Entfernung von Zielzellen, einschließlich Tumorzellen, verantwortlich sind. CD4⁺ T-Lymphozyten werden als T-Helfer-Lymphozyten (Ths) bezeichnet. Diese können nochmals in Untergruppen unterteilt werden, wie zum Beispiel CD4⁺ regulatorische T-Lymphozyten (Tregs), die charakteristisch FoxP3 exprimieren. Die Verhältnisse der verschiedenen Untergruppen haben wichtige Auswirkungen auf die Karzinogenese und sind Gegenstand aktueller Krebsforschung.⁹ Dabei ist das Verständnis sowohl des Immungehalts als auch des Immunkontexts entscheidend für die Differenzierung der Patientenreaktion. Um die Aussagekraft von TILs für eine Patientenauswahlstrategie nutzbar zu machen, ist die Standardisierung der immunhistochemischen Darstellung von TILs Gegenstand aktueller Forschung.^{1,10,11}

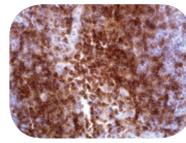
- **medac bietet eine breite Palette an unterschiedlichen Markern für Zellen des Immunsystems, wie FOXP3, CD4 oder CD8, an. Darüber hinaus auch Marker für Proteine, die eine immunmodulatorische Funktion haben, wie CTLA-4, PD-1 bzw. LAG-3.**

CD3 (MRQ-39), Kaninchen monoklonal



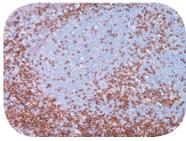
0,1 ml Konzentrat	103R-94
0,5 ml Konzentrat	103R-95
1,0 ml Konzentrat	103R-96
1,0 ml RTU	103R-97
7,0 ml RTU	103R-98
Positivkontrollen (5 OT)	103S

CD4 (EP204), Kaninchen monoklonal



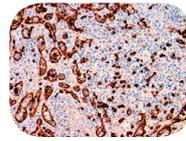
0,1 ml Konzentrat	104R-24
0,5 ml Konzentrat	104R-25
1,0 ml Konzentrat	104R-26
1,0 ml RTU	104R-27
7,0 ml RTU	104R-28
Positivkontrollen (5 OT)	104S

CD4 (SP35), Kaninchen monoklonal



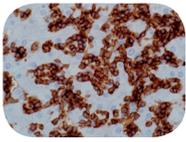
0,1 ml Konzentrat	104R-14
0,5 ml Konzentrat	104R-15
1,0 ml Konzentrat	104R-16
1,0 ml RTU	104R-17
7,0 ml RTU	104R-18
Positivkontrollen (5 OT)	104S

CD8 (C8/144B), Maus monoklonal



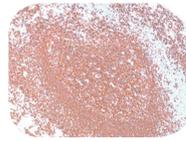
0,1 ml Konzentrat	BSB 5172
0,5 ml Konzentrat	BSB 5173
1,0 ml Konzentrat	BSB 5174
3,0 ml RTU	BSB 5169
7,0 ml RTU	BSB 5170
15 ml RTU	BSB 5171
Positivkontrollen (5 OT)	BSB 5175

CD8 (SP16), Kaninchen monoklonal



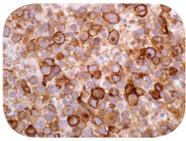
0,1 ml Konzentrat	108R-14
0,5 ml Konzentrat	108R-15
1,0 ml Konzentrat	108R-16
1,0 ml RTU	108R-17
7,0 ml RTU	108R-18
Positivkontrollen (5 OT)	108S

CD20 (L26), Maus monoklonal



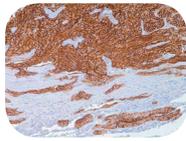
0,1 ml Konzentrat	120M-84
0,5 ml Konzentrat	120M-85
1,0 ml Konzentrat	120M-86
1,0 ml RTU	120M-87
7,0 ml RTU	120M-88
25 ml RTU	120M-80
Positivkontrollen (5 OT)	120S

CD25/IL-2R alpha (4C9), Maus monoklonal



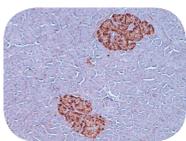
0,1 ml Konzentrat	125M-14
0,5 ml Konzentrat	125M-15
1,0 ml Konzentrat	125M-16
1,0 ml RTU	125M-17
7,0 ml RTU	125M-18
Positivkontrollen (5 OT)	125S

CD56/NCAM-1 (123C3.D5), Maus monoklonal



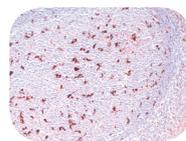
0,1 ml Konzentrat	156M-84
0,5 ml Konzentrat	156M-85
1,0 ml Konzentrat	156M-86
3,0 ml RTU	156M-87
7,0 ml RTU	156M-88
Positivkontrollen (5 OT)	156S

CD56/NCAM-1 (MRQ-42), Kaninchen monoklonal



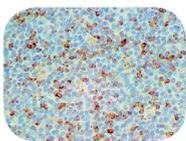
0,1 ml Konzentrat	156R-94
0,5 ml Konzentrat	156R-95
1,0 ml Konzentrat	156R-96
1,0 ml RTU	156R-97
7,0 ml RTU	156R-98
Positivkontrollen (5 OT)	156S

CD68 (Kp-1), Maus monoklonal



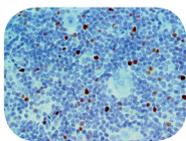
0,1 ml Konzentrat	168M-94
0,5 ml Konzentrat	168M-95
1,0 ml Konzentrat	168M-96
1,0 ml RTU	168M-97
7,0 ml RTU	168M-98
Positivkontrollen (5 OT)	168S

CTLA-4/CD152 (BSB-88), Maus monoklonal



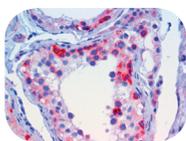
0,1 ml Konzentrat	BSB 2883
0,5 ml Konzentrat	BSB 2884
1,0 ml Konzentrat	BSB 2885
3,0 ml RTU	BSB 2880
7,0 ml RTU	BSB 2881
15 ml RTU	BSB 2882
Positivkontrollen (5 OT)	BSB 2886

FOXP3 (EP340), Kaninchen monoklonal



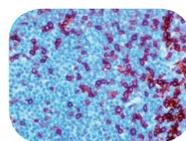
0,1 ml Konzentrat	BSB 2925
0,5 ml Konzentrat	BSB 2926
1,0 ml Konzentrat	BSB 2927
3,0 ml RTU	BSB 2922
7,0 ml RTU	BSB 2923
15 ml RTU	BSB 2924
Positivkontrollen (5 OT)	BSB 2928

LAG-3/CD223 (EP294), Kaninchen monoklonal



0,1 ml Konzentrat	AC-0294A
1,0 ml Konzentrat	AC-0294
3,0 ml RTU	BSB 3363
7,0 ml RTU	BSB 3364
15 ml RTU	BSB 3365
Positivkontrollen (5 OT)	BSB 3369

PD-1/CD279 (NAT-105), Maus monoklonal



0,1 ml Konzentrat	BSB 6215
0,5 ml Konzentrat	BSB 6216
1,0 ml Konzentrat	BSB 6217
3,0 ml RTU	BSB 6212
7,0 ml RTU	BSB 6213
15 ml RTU	BSB 6214
Positivkontrollen (5 OT)	BSB 6218



Literatur:

1. Fridman WH, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14: 717–734.
2. Galon J, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960–1964.
3. Hendry S, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017; 24: 311–335.
4. Mlecnik B, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 610–618.
5. Tumei PC, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515:568–571.
6. Gajewski TF. Cancer immunotherapy. *Mol Oncol.* 2012; 6: 242–250.
7. Hegde PS, et al. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:1865–1874.
8. Herbst RS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563–567.
9. Denkert C, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 40–50.
10. Denkert C, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Mod Pathol.* 2016; 29: 1155–1164.
11. Hendry S, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol.* 2017; 24: 235–251.

medac GmbH
 Diagnostika
 Theaterstraße 6
 22880 Wedel
 Telefon: +49 (0)4103 8006-342
 Fax: +49 (0)4103 8006-359
 E-mail: diagnostika@medac.de

REA_D190_D_Immunonkologische Marker IHC
 10/2018 abi



Vom Sehen
 zum Erkennen.