

MARKO SALMI

LT

Immunologian professori, Turun yliopisto

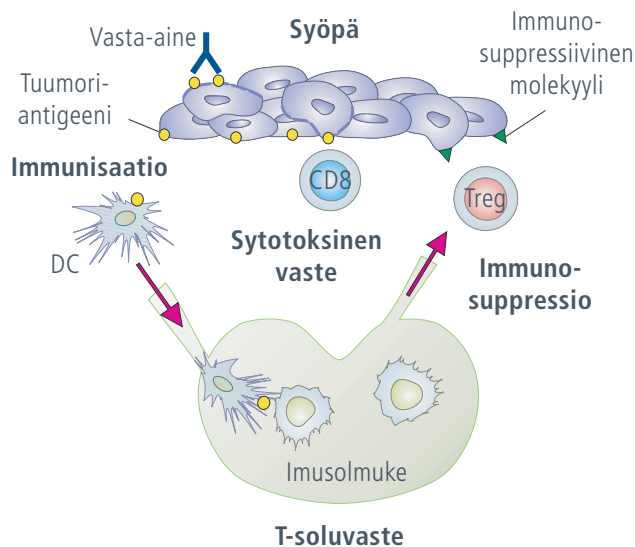
SYÖVÄN IMMUNOTERAPIAN uusi tuleminen

Elimistön oman puolustusjärjestelmän ominaisuuksia on yritetty hyödyntää syöpäsolujen tuhoamisessa jo vuosikymmeniä. Immunoterapian ensimmäinen läpimurto olivat syöpäsoluja tunnistavat terapeuttiset vasta-aineet. Nyt potilaan omaa immuunijärjestelmää aktivoivat immunoterapiat ovat mullistamassa syövänhoidon perusteita.

Immuunijärjestelmämme pystyy tunnistamaan useimmat syöpäsolut epänormaaleiksi ja käynnistämään tulehdusreaktion niitä vastaan. Ikkävä kyllä syöpäsolu osaa aktiivisesti väistellä elimistön immuunivastetta mo-

nin keinoin (**kuvio 1**). Tämän takia elimistön puolustusreaktio syöpää vastaan on useimmiten tehoton.

Syövän immunoterapian perusajatuksena on hyödyntää normaalin immuunivasteen ominaisuuksia syö-



Kuvio 1. Immunoterapian kohteet syövässä. Syöpäsolut ilmentävät niille ominaisia tuumoriantigenejä. Puolustusjärjestelmän dendriittisolut (DC) ottavat niitä sisään ja kulkevat paikallisiin imusolmukkeisiin esittelemään niitä T-lymfosyyteille. Aktivoituneet sytotoksiset T-lymfosyytit (CD8) kotiutuvat takaisin syöpäkudokseen ja tappavat kyseistä tuumoriantigeneä ilmentävät syöpäsolut. Terapeuttiset syöpäsoluja tunnistavat vasta-aineet estävät myös syövän kasvua. Syöpäsolut osaavat väistää immuunivastetta muun muassa vähentämällä tuumoriantigeenin ilmentymistä, ilmentämällä T-solujen aktivaatiota jarruttavia immunosuppressiivisia molekyylejä ja ohjaamalla T-solujen erilaistumista tulehdusreaktiota hillitseviksi regulatorisiksi T-soluiksi (Treg).

vän tuhoamisessa. Passiivisessa immunoterapiassa po-tilaan elimistöön annostellaan kasvaimen tunnistavia valmiita vasta-aineita tai soluja. Aktiivisessa immunoterapiassa puolestaan lääkeaineiden avulla yllytetään elimistön omaa puolustusjärjestelmää tuottamaan vah-vempi vaste syöpäsoluja kohtaan (**taulukko 1**).

Terapeuttiset vasta-aineet ovat laajassa käytössä

Elimistön B-lymfosyyttien tuottamat vasta-aineet tarttu-vat erittäin spesifisesti yhteen kohdemolekyyliin ja joko

estävät sen toiminnan tai tappavat sitä ilmentävän solun. Syövänhoitoon käytetyt, bioteknologian avulla tuotetut terapeuttiset vasta-aineet on suunnattu syöpäsoluihin ri-kastuneita molekyyliä kohtaan.

Neutraloivilla vasta-aineilla pyritään salpaamaan syövän kasvulle tärkeän kasvutekijän tai sen reseptorin toiminta. Kohdesolun tappava vasta-aine puolestaan ak-tivoi elimistön omat komplementti- ja soluvälitteiset tap-pomekanismit. Vasta-aineita voidaan hyödyntää myös osoitelappuina kuljettamaan niihin liitetty lääkeaine tai radioaktiivinen säteilijä syöpäsolun luokse.

Taulukko 1. Esimerkkejä syövän immunoterapian eri muodoista.

Passiivinen immunoterapia	
Terapeuttiset vasta-aineet	Käyttöaihe tai kliininen kehitysvaihe
Neutraloiva vasta-aine setuksimabi (EGFR-vasta-aine)	suolistosyöpä, pään ja kaulan alueen syöpä
bevasitsumabi (VEGF-vasta-aine)	suolistosyöpä, rintasyöpä, keuhkosyöpä, munuaissyöpä, gynekologinen syöpä
trastutsumabi (HER2-vasta-aine)	rintasyöpä, mahasyöpä
Kohdesolun tappava vasta-aine rituksimabi (CD20-vasta-aine)	hematologiset syövät
Osoitelappuvasta-aine trastutsumabiemtansiini (HER2-vasta-aine ja solunsalpaaja)	rintasyöpä
brentuksimabivedotiini (CD30-vasta-aine ja solunsalpaaja)	hematologiset syövät
Adoptiiviset T-soluterapiat	
CAR-T-solut	kliinisessä kehitysvaiheessa

Aktiivinen immunoterapia	
Epäselektiiviset immuuniaktivaattorit	
heikennetty <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG)	virtsarakkosyöpä
interferoni alfa	hematologiset syövät, melanooma
talimogene laherparepvec	valmisteelle haetaan myyntilupaa
Syöpärokotteet	
papilloomavirusrokote	kohdunkaulan syövän ehkäisy
Immuunivasteen muuntajat	
ipilimumabi (CTLA-4-estäjä)	melanooma
nivolumabi (PD-1-estäjä)	melanooma, keuhkosyöpä

CAR-T-lymfosyytit – uusi lupaava soluterapia

Potilaan syöpäkudoksesta eristettyjä ja laboratoriossa viljeltyjä T-lymfosyyttejä (ns. tumor infiltrating lymphocytes eli TIL-solut) on jo 1980-luvulta lähtien annettu takaisin potilaan verenkiertoon. Adoptiivisen T-soluterapian ajatuksena on lisätä syöpäkudokseen luontaisesti kotiutu-neiden, syöpäsoluja tunnistavien lymfosyyttien määrää ja aktiivisuutta niin, että ne pystyisivät tuhoamaan syöpäkasvaimen. TIL-soluja on sittemmin paranneltu siirtämällä niihin T-solureseptoreita, jotka tunnistavat spesifiisiä syöpäantigeenejä.

Kuitenkin vasta niin sanotuilla CAR-soluilla (chimeric antigen receptor) on saatu erittäin rohkaisevia hoitotuloksia. CAR-soluissa potilaan lymfosyytteihin on siirretty täysin keinotekoinen reseptori, joka sisältää syöpäantigeeniä tunnistavan vasta-aiheen ja T-solujen täyteen aktivaatioon vaadittavat viestinviejämolekyylit. Niissä siis yhdistyvät ainutlaatuinen kohdesolun tunnistustarkkuus ja tappokyky. CAR-T-soluja testataan parhaillaan kliinisen vaiheen kokeissa, ja niillä on toistaiseksi hoidettu lähinnä hematologisia syöpiä.

Aktiivisten immunoterapiamuotojen etsintää

Bakteerien ja sytokiinien kykyä stimuloida immuunijärjestelmää on hyödynnetty syövänhoidossa jo pitkään. Tuberkuloosirokotteesta tutun BCG-bakteerin paikallista annostelua, interleukiini 2:ta ja interferoni alfaa käytetään yhä melko epäselektiivisinä aktiivisen immunoterapian muotoina tietyissä kasvaimissa.

Onkolyttisessa virusimmunoterapiassa käytetään geeniteknologian avulla muunneltuja viruspartikkeleita, joiden on tarkoitus infektoida ja hajottaa syöpäsolut osana omaa elinkiertoaan. Ne laukaisevat tehokkaan virusimmuunivasteen, joka samalla ohjautuu epäselektiivisesti myös syöpäsoluja vastaan. Ensimmäistä onkolyttistä ja immunostimulatorista kasvutekijää ilmentävää virusta (talimogene laherparepvec) ollaan Yhdysvalloissa parhaillaan hyväksymässä melanooman hoitoon.

Syöpärokote on ollut immunoterapian pitkäaikainen haave. Syöpää aiheuttavat virusantigeenit (esim. hepatiitti B -virus ja papilloomavirus) toimivat rokotteenä erinomaisesti, mutta tulokset muiden kuin virusperäisten syöpien estämisessä tai hoidossa ovat jääneet laihoiksi. Yhdysvalloissa käyttöön on hyväksytty soluterapia (Sipuleucel-T), jossa potilaan verestä eristetyille dendriittisoluille esitellään eturauhasselektiivinen antigeeni ja tietty kasvutekijä ennen solujen ruiskuttamista takaisin

potilaaseen. Näiden solujen toivotaan sitten käynnistävän tehokkaan immuunivasteen, joka tuhoaa myös eturauhassyövän etäpesäkkeitä.

Mullistavat immuunivasteen muuntajat

Immuunivasteen muuntajat (immune check-point modulators) ovat 2010-luvulla olleet läpimurto aktiivisessa immunoterapiassa. Ne salpaavat T-lymfosyyttejä jarruttavien signaalien toimintaa niin, että syövän laukaisemat heikot aktivaatiosignaalit pystyvät vapaasti aiheuttamaan maksimaalisen T-solustimulaation.

Esimerkiksi ipilimumabi estää T-solujen alkuvaiheen aktivaatiota jarruttavan CTLA-4-molekyylin toimintaa ja nivolumabi puolestaan T-soluvasteita syöpäkudoksessa lamaavaa PD-1-signaalireittiä. Käänteentekevää on, että esimerkiksi levinneessä melanoomassa 20–30 %:lla potilaista immuunijärjestelmä aktivoituu niin vahvasti, että tauti pysyy kurissa vuosia.

Syövän immunoterapian valoisa tulevaisuus

Immunoterapialla on syövänhoidossa lukuisia muitakin mahdollisuuksia. Esimerkiksi syövän kasvua edistävien ja elimistön tulehdusvastetta jarruttavien regulatoristen T-solujen ja makrofaagityyppien salpaajia kehitetään kuumeisesti. Toisaalta sytotoksisia T-soluja aktivoivia ja jarruttavia pintamolekyylejä tunnetaan jo kymmeniä, joten immuunivasteen muuntajien kirjo laajentunee vauhdilla.

Eri vaikutusmekanismein toimivia immunoterapiamuotoja voidaan myös yhdistää toisiinsa ja perinteisiin syövänhoitomuotoihin. Yhdistelmät antavat lähes rajattomat mahdollisuudet etsiä tehokkaimpia hoitomuotoja eri syövissä ja niiden alatyypeissä. ■

Kirjallisuutta

Miller JF, Sadelain M. *The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy.* *Cancer Cell* 2015; 27: 439–49.

Mueller K. *Cancer immunology and immunotherapy. Realizing the promise.* *Science* 2015; 348: 54–5.

Sharma P, Allison JP. *Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential.* *Cell* 2015; 161: 205–14.

Vihinen P, ym. *Hyödyttävätkö ihomelanooman immunologiset hoidot.* *Duodecim* 2010; 126: 1701–10.