

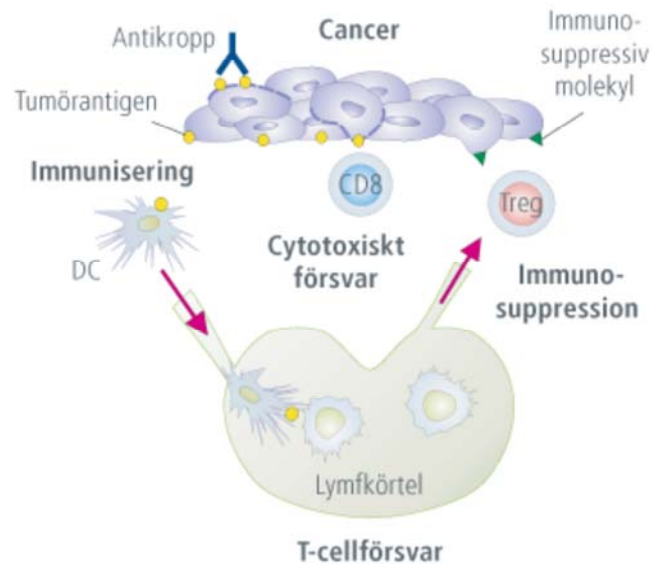
Immunoterapi av cancer aktuell igen

Marko Salmi



Man har redan i flera decennier försökt utnyttja egenskaperna hos kroppens eget försvarssystem för att förstöra cancerceller. Det första genombrottet för immunoterapi var de terapeutiska antikropparna som identifierar cancerceller. Nu håller immunoterapier som aktiverar patientens eget immunsystem på att revolutionera grunderna för cancerbehandling.

Vårt immunsystem kan identifiera de flesta cancerceller som onormala och inleda en inflammationsreaktion som motarbetar dem. Tyvärr kan en cancercell aktivt undvika kroppens immunförsvar på många olika sätt (figur 1). På grund av detta är kroppens försvarsreaktion mot cancer i de flesta fall ineffektiv.



Figur 1. Mål för immunoterapi i cancer. Cancerceller ger uttryck för tumörantigener som är typiska för dem. Dendritcellerna (DC) i försvarssystemet tar dem in i sig och förflyttar sig till de lokala lymfkörtlarna för att presentera dem för T-lymfocyterna. De aktiverade cytotoxiska T-lymfocyterna (CD8) förflyttar sig tillbaka till cancervävnaden och dödar cancercellerna som uttrycker ifrågasvarande tumörantigen. Terapeutiska antikroppar som identifierar cancerceller förhindrar även cancers tillväxt. Cancercellerna kan väja för immunförsvaret bland annat genom att minska på förekomsten av tumörantigenen, ge uttryck för immunosuppressiva molekyler som bromsar aktiveringen av T-cellerna och styra T-cellernas differentiering till regulatoriska T-celler (Treg) som dämpar inflammationsreaktionen.

Den grundläggande tanken bakom immunoterapi för cancer är att utnyttja egenskaperna hos det normala immunförsvaret för att förstöra cancer. Vid passiv immunoterapi doseras färdiga antikroppar eller celler som identifierar tumören i patientens organism. Vid aktiv immunoterapi sporrar i sin tur kroppens eget försvarssystem att producera ett starkare försvar mot cancerceller (tabell 1).

Tabell 1. Exempel på olika former av immunoterapi.

Passiv immunoterapi	
Terapeutiska antikroppar	Indikation eller klinisk utvecklingsfas
Neutraliserande antikropp cetuximab (EGFR-antikropp)	tarmcancer, cancer i huvud- och halsområdet
bevacizumab (VEGF-antikropp)	tarmcancer, bröstcancer, lungcancer, njurcancer, gynekologisk cancer
trastuzumab (HER2-antikropp)	bröstcancer, magcancer
Antikropp som dödar målcellen rituximab (CD20-antikropp)	hematologiska cancertyper
Adresslappantikropp trastuzumab emtansin (HER2-antikropp och cytostatika)	bröstcancer
brentuximab vedotin (CD30-antikropp och cytostatika)	hematologiska cancertyper
Adoptiva T-cellterapi	
CAR-T-celler	i klinisk utvecklingsfas

Aktiv immunoterapi	
Icke-selektiva immunaktivatorer	
försvagad <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG)	cancer i urinblåsan
interferon alfa	hematologiska cancertyper, melanom
talimogene laherparepvec	ansökan om försäljningstillstånd för preparatet har inlämnats
Cancervacciner	
papillomvirusvaccin	förebyggande av cancer i livmoderhalsen
Immunsuppressiva läkemedel	
ipilimumab (CTLA-4-blockerare)	melanom
nivolumab (PD-1-blockerare)	melanom, lungcancer

Utbredd användning av terapeutiska antikroppar

Antikroppar som produceras av kroppens B-lymfocyter griper mycket specifikt tag i en objektmolekyl och antingen förhindrar dess funktioner eller dödar cellen som ger uttryck för den. Terapeutiska antikroppar som producerats med hjälp av bioteknologi och som används för behandling av cancer riktas mot molekyler som utökas i cancercellerna.

Syftet med de neutraliserande antikropparna är att spärra funktionen hos en tillväxtfaktor som är viktig för cancerens tillväxt eller dess receptor. Målcens dödliga antikropp aktiverar i sin tur organismens egna komplement- och cellförmedlade dödande mekanismer. Det är också möjligt att utnyttja antikroppar som adresslappar som transporterar ett till dem anslutet läkemedel eller en radioaktiv strålkälla till cancercellen.

CAR-T-lymfocyter – en ny lovande cellterapi

T-lymfocyter som isolerats från patientens cancervävnad och odlats i laboratorium (s.k. tumor infiltrating lymphocytes, dvs. TIL-celler) har ända sedan 1980-talet förts tillbaka i patientens blodomlopp. Idén med adoptiv T-cellsterapi är att öka antalet cancerceller identifierande lymfocyter som på naturlig väg slagit rot i cancervävnaden och deras aktivitet så att de kan förstöra concertumören. TIL-cellerna har sedermera förbättrats genom att överföra T-cellreceptorer till dem som identifierar specifika cancerantigener.

Det är dock med så kallade CAR-celler (chimeric antigen receptor) som man uppnått mycket uppmuntrande behandlingsresultat. I CAR-cellerna har till patientens lymfocyter överförts en helt artificiell receptor som innehåller en antikropp som identifierar cancerantigenen och transmittormolekyler som krävs för full aktivering av T-cellerna. I dem förenas alltså en unik precision i identifieringen av målcellen och förmåga att döda den. CAR-T-celler testas som bäst i tester i den kliniska fasen och tills vidare har man i första hand behandlat hematologiska typer av cancer med dem.

Letande efter aktiva immunoterapiformer

Bakteriers och cytokinernas förmåga att stimulera immunsystemet har utnyttjas inom cancerbehandling redan länge. Lokal dosering av BCG-bakterien som är bekant från tuberkulosvaccinet, interleukin 2 och interferon alfa används fortfarande som relativt icke-selektiva former av aktiv immunoterapi för vissa tumörer.

I onkolytisk immunoterapi används viruspartiklar som modifierats med hjälp av genteknologi och vars syfte är att infektera och förstöra cancerceller som ett led i sin egen livscykel. De aktiverar ett effektivt virusimmunförsvar som samtidigt styrs icke-selektivt också mot cancercellerna. I USA håller man som bäst på att godkänna det första onkolytiska viruset som anger en immunostimulatorisk tillväxtfaktor (talimogene laherparepvec) för behandling av melanom.

Ett cancervaccin har redan länge varit önskedrömmen inom immunoterapi. Cancerframkallande virusantigener (t.ex. hepatit B-virus och papillomvirus) fungerar utmärkt som vaccin, men de har lett till ett magert resultat inom förebyggande eller behandling av andra cancertyper än sådana som orsakas av virus. I USA har godkänts en cellterapi (Sipuleucel-T) i vilken en prostataselektiv antigen och en bestämd tillväxtfaktor presenteras för dendritceller som isolerats från patientens blod innan cellerna injiceras tillbaka i patienten. Man hoppas att dessa celler ska starta ett effektivt immunförsvar som även förstör metastaser av prostatacancer.

Omvälvande immunsuppressiva läkemedel

Immunsuppressiva läkemedel (immune check-point modulators) har inneburit ett genombrott inom aktiv immunoterapi på 2010-talet. De blockerar funktionen hos signaler som bromsar T-lymfocyterna så att de svaga aktiveringssignalerna som cancer aktiviserat kan fritt ge upphov till en maximal T-cellsstimulering.

Till exempel ipilimumab förhindrar funktionen hos CTLA-4-molekylen som bromsar aktiveringen av T-cellerna i början, medan nivolumab i sin tur förhindrar PD-1-signalrutten som förlamar T-cellförsvaret i cancervävnad. Det är revolutionerande att exempelvis i utspritt melanom aktiveras immunsystemet hos 20–30 % av patienterna så starkt att sjukdomen hålls under kontroll i flera år.

Ljus framtid för immunoterapi av cancer

Immunoterapi har även ett stort antal andra möjligheter inom cancerbehandling. Till exempel blockerare av regulatoriska T-celler som främjar tillväxten av cancer och bromsar kroppens inflammationsförsvaret och av makrofagtyper är föremål för intensiv utveckling. Å andra sidan känner man redan till tiotals ytmolekyler som aktiverar och bromsar cytotoxiska T-celler vilket torde innebära att spektrumet av omvandlare av immunoförsvaret ökar hastigt.

Det är även möjligt att kombinera immunoterapiformer som har olika verkningsmekanismer med varandra och med traditionella cancerbehandlingsformer. Kombinationerna ger nästan obegränsade möjligheter att leta efter de effektivaste behandlingsformerna för olika cancerformer och deras undertyper.



Marko Salmi

Med.dr

Professor i immunologi, Åbo universitet

MER OM ÄMNET

Personomikens inverkan på hur lyckad läkemedelsbehandlingen är

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/3-2015/cancerlakemedel/personomiken-inverkar-pa-hur-lyckad-lakemedelsbehandlingen-ar>)

Utveckling av läkemedelsbehandlingar av cancer kräver en dialog inom hela sektorn

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/3-2015/cancerlakemedel/utveckling-av-lakemedelsbehandlingar-av-cancer-kraver-en-dialog-inom-hela-sektorn>)

Den livliga utvecklingen av nya cancerläkemedel utmanar även utvärderingen av försäljningstillstånd till att utvecklas

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/arkisto/2015/3-2015/cancerlakemedel/den-livliga-utvecklingen-av-nya-cancerlakemedel-utmanar-aven-utvarderingen-av-forsaljningstillstand-till-att-utvecklas>)

LITTERATUR

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, et al. Hyödyttävätö ihomelanooman immunologiset hoidot. *Duodecim* 2010; 126: 1701–10.