

Årets Nobelprisbelönta antikroppar i cancervården

NU ETABLERAS IMMUNTERAPI SOM PRIMÄR BEHANDLING VID FOLKSJUKDOMEN CANCER – MED VISIONEN ATT ALLA SKA BOTAS

Redan 1808 försökte Ludvig XVIII:s läkare, Jean-Louis Alibert, vaccinera sig mot cancer genom att injicera tumörvävnad. I början av 1890-talet drog kirurgen William Coley (utifrån framför allt ett sarkomfall) slutsatsen att infektioner kan motverka cancer genom att ge upphov till ett immunsvär, och han började behandla cancerpatienter med streptokocker.

Senare observationer, som att tumörer i vissa fall kan regrediera spontant, att immunhämmande läkemedel ökar risken för cancer och att infiltration av T-celler i tumören är kopplad till bättre prognos, har ytterligare indikerat immunsystemets viktiga roll vid cancer. Forskningsinsatser som ökat vår förståelse för hur immunsystemet fungerar men som också lett till bättre tekniker, inte minst vad gäller antikroppsproduktion, har banat väg för den succé vi nu ser.

Antikroppar i fokus för två av Nobelprisen

Tidigare i höst har årets Nobelpris i fysiologi eller medicin omskrivits i Läkartidningen (nr 40/2018). Priset delas mellan amerikanen James P Allison och japanen Tasuku Honjo. Så kallade immunkontrollpunktshämmare (immune checkpoint inhibitors), som binder till och blockerar hämmande proteiner på T-cellerna, har på



Gustav Ullenhag, docent, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala; vetenskaplig sekreterare, Svensk onkologisk förening
 ● gustav.ullenhag@igp.uu.se

några få år blivit etablerad behandling vid flera cancrar. Allisons forskning ligger bakom den första kontrollpunktshämmaren som nådde kliniken, och Honjos forskning har varit avgörande för framtagandet av de kontrollpunktshämmare som används mest.

Även årets Nobelpris i kemi uppmärksammar upptäckter som haft stor betydelse för utvecklingen av antikroppar. Amerikanen George P Smith och engelsmannen Gregory P Winter får dela den ena halvan av Nobelpriset i kemi för att de förbättrat tillverkningen av antikroppar genom »fagdisplay«. Denna teknik innebär att virus som infekterar bakterier, bakteriofager, kan utnyttjas för att ta fram nya proteiner såsom antikroppar [1].

Dessutom har Winter utvecklat en teknik för att tillverka antikroppar med en mindre andel musprotein och därigenom få humaniserade antikroppar. Fördelarna med humaniserade och humana (inget musprotein) antikroppar är att risken för akutreaktion minskar och att halveringstiden är längre eftersom de inte bryts ner lika snabbt som de chimära (mycket musprotein).

Olika sätt att döda cancerceller

Antikroppar används rutinmässigt i cancervården sedan ett par decennier, och nya har ständigt tillkommit. De flesta av dem verkar antagonistiskt (blockerande) och är okonjugerade (okopplade, »nakna«), men några är konjugerade till en toxisk substans eller ett radioaktivt ämne. De flesta är också monospecifika, dvs de binder med sina två armar till samma struktur, oftast ett tumörassocierat antigen på tumörcellen.

Okonjugerade antikroppar kan döda cancerceller på flera sätt. De kan efter bindning till tumörcellen påverka intracellulära signalvägar och därigenom få cellen att gå i apoptos. Sedan kan antikroppen, efter bindning till tumörcellen, med sin fasta del aktivera receptorer på immunceller, i första hand NK-celler (na-

tural killer), som då dödar cancercellen, s k antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC).

Vidare kan antikroppar som bundit till cancerceller aktivera komplementsystemet. Ett membranattackkomplex bildas som gör hål i cancercellen och härigenom åstadkommer komplementberoende cytotoxicitet (CDC) dödsstöten genom osmos. Dessutom kan antalet antikroppar som angriper canceren bli större genom det idiotypa nätverket, och härigenom ökar den antitumorala effekten.

Bevacizumab, som före kontrollpunktshämmarnas inträde är den antikropp som använts vid flest cancertyper, binder

»Så kallade immunkontrollpunktshämmare ... har på några få år blivit etablerad behandling vid flera cancrar.«

dock inte till cancerceller utan till VEGF-A (vaskulär endotel tillväxtfaktor A) och hämmar därigenom kärlbildningen i cancer och därmed tumörtillväxten.

Exempel på bispecifika antikroppar är de som med ena armen binder till CD3 och med den andra till ett tumörassocierat antigen. Eftersom CD3 sitter på ytan av alla T-celler, kan dessa antikroppar föra samman cancercellerna med T-cellerna, med tumörcellsdöd som resultat.

Aktiverar cytotoxiska T-celler

Kontrollpunktshämmarna räknas liksom övriga antikroppar till området specifik immunterapi, även om de aktiverar immunsystemet på ett ospecifikt sätt, vilket innebär en risk för autoimmuna reaktioner. Om biverkningarna blir svåra behöver i första hand kortisonbehandling sättas in, men det är viktigt att inte behandla med

HUVUDBUDSKAP

- Antikroppsbehandling mot cancer är rutin sedan många år, men det är först med introduktionen av årets »Nobelprismediciner«, dvs immunkontrollpunktshämmare (immune checkpoint inhibitors), som immunterapi har etablerats som en huvudsaklig behandling.
- Utvecklingen fortsätter i raskt tempo. Lovande pågående forskning inom immunterapiområdet innefattar T-celler, immunstimulerande genterapi och kombinationer av olika immunterapi samt kombinationer av immunterapi och cytostatika.

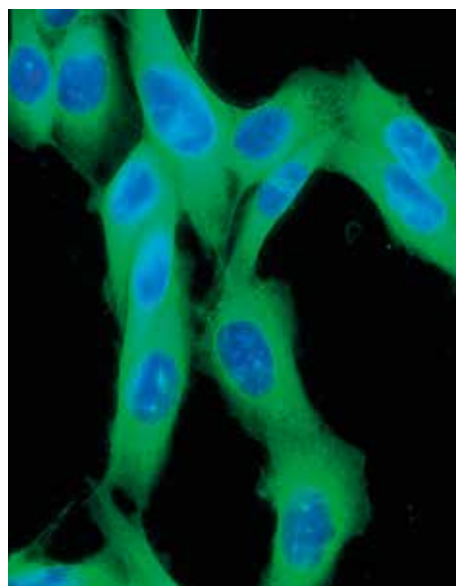


Foto: Shutterstock/IBL

Malignt melanom är den cancersjukdom som är först ut när det gäller den kliniska tillämpningen av de Nobelprisbelönda antikropparna. (Bilden visar cellinjer med humana melanomceller.)

steroider i onödan eftersom den antitumorala effekten kan hämmas [2].

Kontrollpunktshämmarnas blockering av hämmande signaler i immunsystemet leder till aktivering av cytotoxiska T-celler. Dessa T-celler frisläpper perforin, som gör hål i cancercellen, och granzym som går in i cellen genom dessa hål och aktiverar kaspaskedjan, vilket leder till cellens avdödande. T-cellerna själva dör dock inte i samband med attacken utan kan fortsätta som seriemördare av cancerceller.

Tumörtyper som uppvisar många mutationer, tex malignt melanom, lungcancer och urinblåsecancer, svarar bättre på behandling med kontrollpunktshämmare. Mutationerna innebär att canceren uttrycker fler främmande strukturer, och det blir därigenom lättare att bryta toleransen och få ett effektivt immunsvär.

Med kontrollpunktshämmarnas intåg ser vi allt fler patienter som svarar så bra på behandlingen att all tumörvävnad försvinner, dvs komplett remission uppnås. Liksom vid övriga behandlingar inom onkologin läggs stor möda på att finna prediktiva faktorer för att kunna ge behandlingen till rätt patienter.

Vidare indikerar rapporter att bakteriefloran i tarmen har betydelse för hur bra patienten svarar på kontrollpunktshämmare. Studier planeras nu där patienternas bakterieflora ändras för att därigenom uppnå bättre behandlingsnytta [3].

Utveckling i snabbt tempo

Utvecklingen inom området fortsätter i

snabbt tempo, och behandlingen kommer snart att börja användas rutinmässigt även i adjuvantsituationen vid malignt melanom [4]. Andra viktiga utvecklingslinjer är kombinationer av olika immunterapier (tex vaccin i kombination med kontrollpunktshämmare) och kombinationer av immunterapi och förbehandling med cytostatika, s k konditionering.

För att lyckas med konditionering är det viktigt att välja rätt cytostatikum/rätta cytostatika i rätt dosering/rätta doseringar och att behandlingen ges vid rätt tillfälle. Konditionering är ett sätt att göra »kalla« tumörer »heta«, dvs få dem att bli immunogena och därigenom svara på immunterapi. Vår vanligaste cancer, prostatacancer, är ett exempel på en cancer som vi hittills inte lyckats behandla med immunterapi och som vi måste försöka få att bli »het«.

Vanligtvis ges antikroppar intravenöst men på senare år har några antikroppar registrerats för subkutan beredning, vilket naturligtvis underlättar för både patienterna och sjukvården.

Vårt att notera är att det inte är lätt att lansera en konkurrent när patentet för en etablerad antikropp går ut. Till skillnad från tabletter som kan syntetiseras tillverkas antikroppar i biologiska system och klassas som biosimilare. Därför krävs nya studier i människa för att påvisa godtagbar säkerhet och effekt innan en konkurrent kan lanseras.

En behandling – 75 000 varv runt jorden

Undertecknad har roat sig med att göra antikroppsberäkningar. Vid en enda antikroppsbehandling erhåller patienten flera miljarder triljarder antikroppar. Detta innebär att trots att det kommer att säljas kontrollpunktshämmare för tusentals miljarder kronor de närmaste åren är varje antikropp extremt billig, och för 1 öre får man många miljarder biljarder antikroppar.

Utifrån att jordens omkrets är drygt 4 000 mil och en antikropp har en höjd av 3 µm så räcker det till 75 000 varv runt jorden om man staplar dessa antikroppar på varandra! En tumörcell kan dock ha 2 miljarder antigener på ytan, och om man räknar med att tumörcellerna utgör 1 procent av kroppens 50 000 miljarder celler går hela dosen åt för att alla antigener ska kunna bindas.

Flera viktiga immunterapier

I sammanhanget får vi inte glömma bort att det finns andra viktiga immunterapier mot cancer som används rutinmässigt. Kraftfullast tänkbara immunterapi är att byta immunsystem, och allogen stamcellstransplantation är ju en huvudbehandling vid leukemi. En immunterapi

som också används sedan decennier till en stor grupp patienter med mycket goda resultat är BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vid yttlig urinblåsecancer.

Andra viktiga immunterapier är behandling med autologa T-celler, framför allt vid malignt melanom (som dock ännu inte nått hela vägen till rutinsjukvården). En annan är s k CAR-T-celler (chimär antigenreceptor), som fungerar bäst vid hematologiska maligniteter och har registrerats för användning vid lymfom [5].

Ett hett forskningsområde är immunstimulerande genterapi; tex pågår i Uppsala en studie med ett virus som fungerar som vektor för immunstimulerande gener. Viruset injiceras upprepade gånger intratumoralt, varvid cancerceller sprängs sönder (onkolys), vilket förhoppningsvis stimulerar ett immunsvär mot canceren som är effektivt även mot icke-injicerade metastaser.

Immunterapi är den fjärde hörnstenen

Sammanfattningsvis har immunterapi vid sidan av kirurgi, strålbehandling och cytostatikabehandling under de senaste åren etablerats som den fjärde hörnstenen i vår behandlingsarsenal mot cancer. Uppäckterna bakom årets Nobelpris i såväl fysiologi eller medicin som kemi är särskilt välkomna med tanke på att uppemot 100 000 svenskar årligen kommer att diagnostiseras med cancer år 2040, enligt Cancerfondens prognos.

Samtidigt är det av största vikt att fortsätta våra ansträngningar på forskningsområdet med visionen att alla som drabbas av folksjukdomen cancer ska botas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Under de senaste tre åren har Gustav Ullenhag deltagit i utbildningsinsatser för Amgen, MSD, Bristol-Myers Squibb och Roche, möten med MSD, Sanofi och Pierre Fabre och kongressrapport för Roche.

Citera som: Läkartidningen. 2018;115:FEWS

REFERENSER

1. Winter G, Griffiths AD, Hawkins RE, et al. Making antibodies by phage display technology. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:433-55.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68.
3. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018;359(6371):91-7.
4. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35.
5. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359(6382):1361-5.