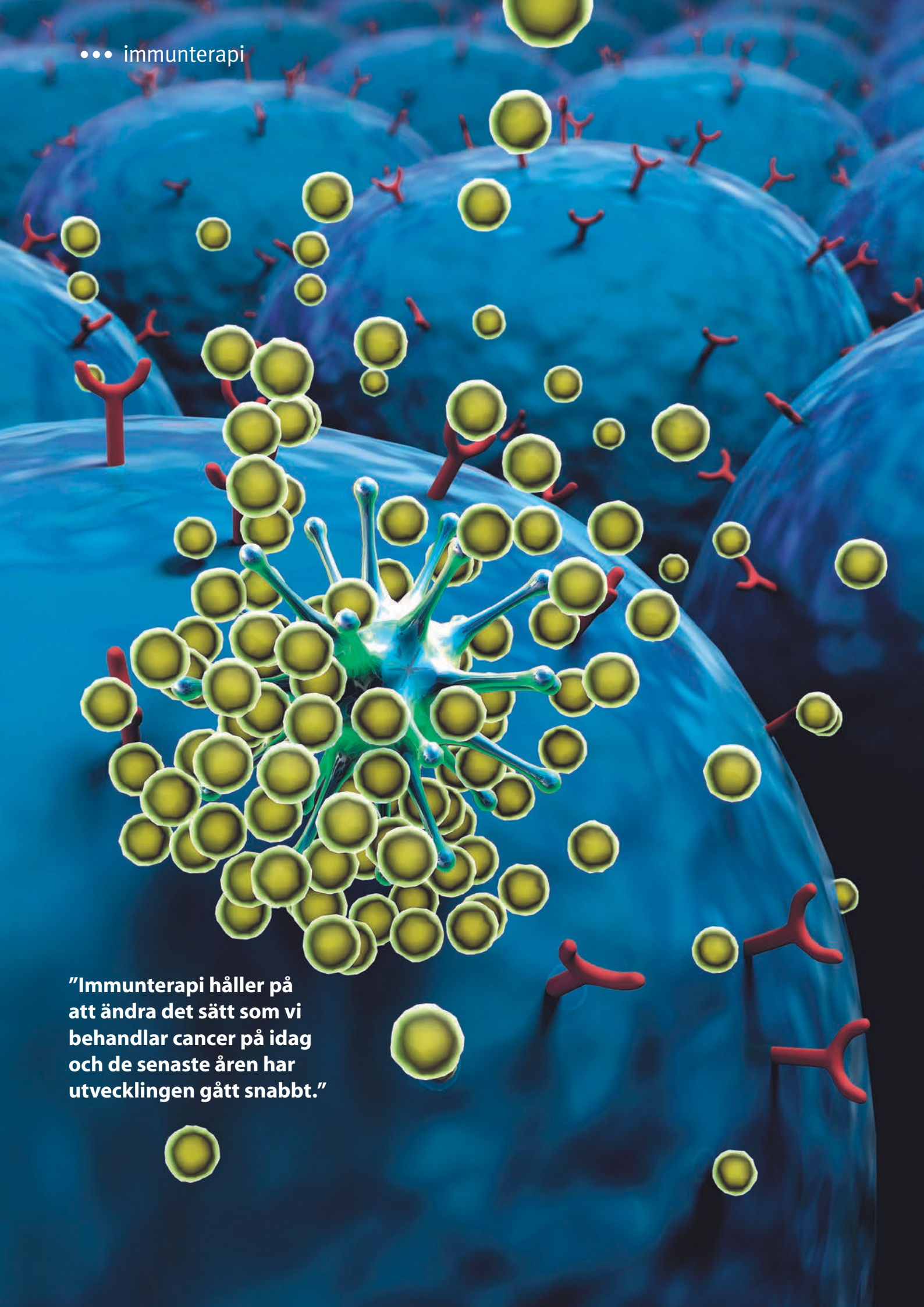


••• immunterapi



"Immunterapi håller på att ändra det sätt som vi behandlar cancer på idag och de senaste åren har utvecklingen gått snabbt."

Kombinationsbehandlingar – vägen framåt för IMMUNTERAPI

Det finns stor potential i immunterapi och vägen framåt går via kombinationsbehandlingar. A och O för att snabba på utvecklingen stavas aktivt samarbete mellan immunologer och tumörbiologer, skriver **Anna-Maria Georgoudaki**, PhD, Rockefeller University i New York och professor **Mikael Karlsson** vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi (MTC) på Karolinska Institutet.

Att immunsystemet har förmåga att känna igen cancerceller och döda dessa har varit känt i över 100 år, och även att man kan aktivera immunsystemet för behandling även om de exakta mekanismerna inte varit kända. Igenkänning av cancerceller sker normalt hela tiden och det finns ett antal immunologiska mekanismer och celltyper i immunsystemet som bidrar till att celler som är på väg att omvandlas till tumörer hindras från detta. Trots det undgår celler ibland bevakningen från immunsystemet och cancer utvecklas. Det som har varit svårt när det gäller immunterapi är att veta hur man skall hjälpa immunsystemet på traven och speciellt hur man skall kunna styra det att specifikt attackera tumören. I en nyligen publicerad artikel i tidskriften Cell

Reports har vi upptäckt ett nytt sätt att göra detta genom att använda antikroppar riktade mot en specifik typ av immuncell i tumören, så kallade makrofager.¹ Denna nya behandling aktiverar immunsystemet så att tumören lättare kan kännas igen och vi har nu visat att den är effektiv i tre olika modeller för cancer. I vår studie visar vi även att denna typ av makrofag finns hos bröstcancer och malignt melanom i människa.

SNABB UTVECKLING INOM OMRÅDET

Immunterapi håller på att ändra det sätt som vi behandlar cancer på idag och de senaste åren har utvecklingen gått snabbt. År 2013 utsåg tidskriften Science immunterapi till årets forskningsgenombrott och idag håller dessa behandlingar på att ta plats jämte de klassiska

behandlingsformerna som kirurgi, cytostatika eller strålning. Anledningen till att det tagit sådan tid för forskningen att göra immunterapi effektiv är att immunsystemet är programmerat att inte känna igen kroppens egna celler och inte reagera på dessa. En tumör är således ett dåligt immunogen och utvecklar även ofta mekanismer som blockerar immunsystemets förmåga att attackera den. Trots detta bidrar canceromvandlingen till att tumörer börjar uttrycka specifika antigen som kan kännas igen av immunsystemet.² Det är dock först nyligen som vi har hittat knutpunkter där vi kan modifiera och aktivera immunsystemet för att släppa loss dess inneboende förmåga att ta död på cancerceller. Detta har dock ett pris, men de senaste åren har vi lärt oss att dämpa biverkningar

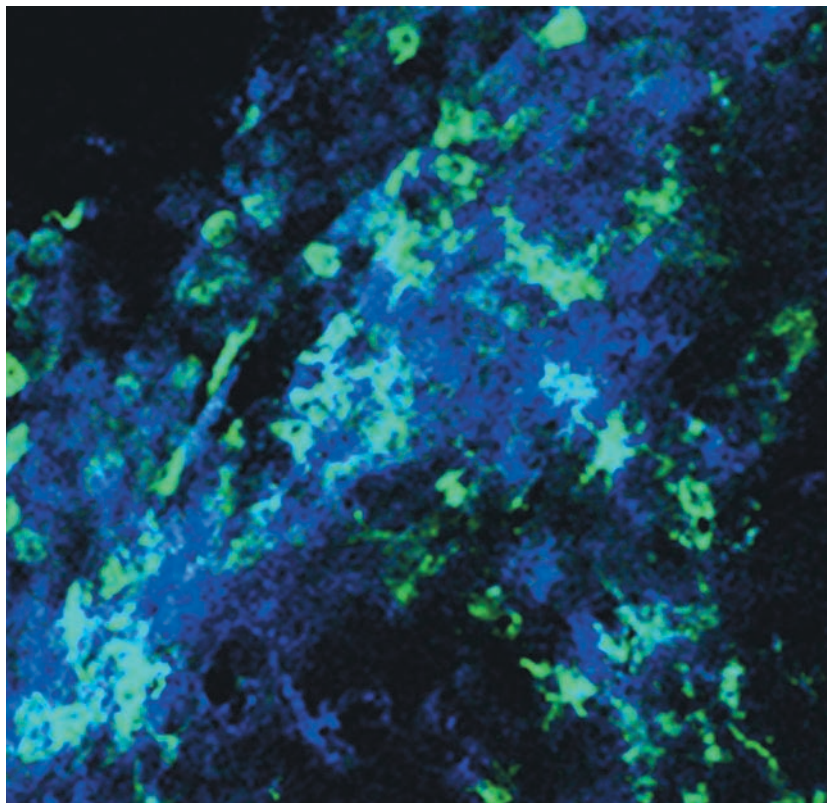
••• immunterapi

med immunsuppressiva behandlingar och även detta har varit en viktig del i utvecklingen av immunterapi. Det som gör immunterapi så speciellt är långtidsöverlevanden. Från att ha skjutit överlevnadskurvorna framåt med klassiska behandlingar och gett patienter mer tid har de nu med immunterapi börjat plana ut och målet är nu att göra dem ännu mer effektiva då inte alla patienter svarar på behandlingen.

Den typ av immunterapi som har stått för de största framstegen är den där man aktiverar T-celler i immunsystemet.³ Många tumörer kan kännas igen av dessa men aktiveringen är inte tillräcklig för att ta död på cancer och T-celler har även receptorer som blockerar deras aktivering. Dessa negativa receptorer kan även utnyttjas av tumören för att hindra stimulering av immunsystemet. Genom att använda specifika antikroppar kan man hindra denna blockering och T-cellernas förmåga att känna igen tumören släpps lös. Detta har visat sig vara mycket effektivt och från att ha börjat använda denna behandling för malignt melanom testas nu metoden i allt fler cancerformer som exempelvis lung- och bröstcancer. Dessutom pågår ett stort antal kliniska prövningar för att försöka kombinera olika antikroppar som aktiverar T-celler för att göra dem ännu mer effektiva.⁴

STROMAT SPELAR CENTRAL ROLL

En solid tumör består av de tumörömvandlade cellerna men även en mängd andra celler som ger struktur samt hjälper tumören att växa. Utan dessa skulle tumörer inte kunna utvecklas. Sammantaget kallas dessa celler för tumörstroma. I stromat finns bland annat immunceller av olika slag och en typ av cell som ofta dominerar är makrofager. När dessa finns i tumörstromat kallas de för tumörassocierade makrofager (TAMs). Makrofager är en extremt plastisk celltyp som under en immunrespons kan aktiveras att äta upp och döda bakterier men å andra sidan har de även en viktig roll vid till exempel sår-läkning. Detta betyder att makrofager kan ha både en proinflammatorisk roll och brukar då kallas M1-makrofager, men även en anti-inflammatorisk och immunhämmande polarisering kallad M2-status. Denna M2-polariserande sta-



Figur 1: Melanomtumor från en mus som injicerats med anti-MARCO-antikroppar. MARCO uttryckande TAMs (grönt) samt makrofagmarkör (blå).

“Det är först nyligen som vi har hittat knutpunkter där vi kan modifiera och aktivera immunsystemet för att släppa loss dess inneboende förmåga att ta död på cancerceller.”

tus utnyttjas av tumören där makrofager försöker reparera vävnaden och även hämma inflammation och aktivering av andra immunceller. Detta gynnar tumörens tillväxt och mängden makrofager i ett tumörstroma är ofta kopplat till dålig prognos. Andra mekanismer som makrofager är inblandade i som tumörer behöver är kärltillväxt samt att de även kan främja metastasering av tumör-cellerna. Det har också visat sig att makrofager som en del av tumörstromat hindrar T-celler från att infiltrera tumören⁵ och dessa mekanismer sammantaget har gjort att TAMs är ett intressant mål för cancerterapi.

ANTIKROPPAR MOT YTRECEPTORER

Vår forskargrupp har tidigare studerat rollen av olika typer av makrofager i im-

munsystemet och försökt modifiera deras funktion för att stimulera immunresponser och även undersökt vilken roll de spelar i inflammation inklusive T-cellssvar. För att göra detta har vi använt olika metoder men framförallt har vi aktiverat dem genom specifika antikroppar mot ytreceptorer. En av dessa receptorer kallad MARCO uttrycks normalt på en subpopulation av makrofager i lunga samt mjälte.⁶ I våra studier av funktionen av MARCO-receptorn fann vi i litteraturen att den även var uttryckt i tumörvävnad från patienter med bröstcancer.⁷ Detta gjorde oss nyfikna på om en liknande MARCO-uttryckande makrofag även skulle kunna finnas i tumörstroma och i så fall om det var en subpopulation och om den liknade den vi studerat tidigare. Vår hypotes var även

att om MARCO-positiva makrofager fanns i tumören skulle man kunna använda antikroppar för att modifiera deras funktion för behandling. För att undersöka detta undersökte vi tre olika typer av tumörer från möss (bröstcancer, melanom samt koloncancer) för att se om MARCO fanns uttryckt i tumörerna. Vi fann att i alla tumörerna fanns MARCO uttryckt på en subpopulation av TAMs och att dessa uttryckte andra receptorer som pekade på att de var M2-polariserade. Vid närmare karakterisering visade det sig mycket riktigt att denna makrofag delade många andra egenskaper med makrofager vi studerat tidigare, inklusive polarisering till en fenotyp som är inblandad i sårsläkning och blockerar immunresponser. I in vitro studier fann vi även att tumören inducerade MARCO-uttryck genom en ännu okänd faktor. I experimenten använde vi supernatant från tumörcellerna och såg att detta gjorde att makrofager polariserades för att uttrycka MARCO. Efter att ha etablerat att MARCO uttrycktes specifikt på en makrofag i tumörer och inte på någon annan celltyp testade vi olika antikroppar för behandling. Den första modellen vi testade var för bröstcancer och där visade data att anti-MARCO-antikroppar kunde stoppa tillväxten av tumören och även dess förmåga att metastasera till lunga. Vidare fann vi att antikropparna även hade effekt i modeller för malignt melanom samt koloncancer. När tumörerna undersöktes såg vi att antikropparna vi injicerat band specifikt till MARCO-uttryckande makrofager (Fig 1) och att dessa aktiverades till att bli mer inflammatoriska och aggressiva mot tumören. Antikroppen hade alltså aktiverat makrofager och programmerat om dem så att de inte längre hjälpte tumören utan istället aktiverade immunsystemet. Detta kunde vi även verifiera genom att studera en tumör som uttrycker ett antigen så att vi kunde mäta en specifik respons efter anti-MARCO-behandling. Vidare undersökte vi om anti-MARCO-behandling kunde understödja T-cellsriktad immunterapi och vi fann att i både melanom- och koloncancermodellerna gav det en ökad effekt av att kombinera behandlingarna. Efter detta gick vi vidare och studerade om MARCO-uttryckande TAMs också fanns i humana bröstcancer- och mela-

nomtumörer. Detta gjordes i samarbete med institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska Institutet samt Karolinska Universitetssjukhuset (Johan Hansson) och Umeå universitet (Malin Sund). I bröstcancer fann vi att MARCO-uttryckande TAMs var mest frekventa i den trippelnegativa gruppen av patienter och att uttrycket korrelerade med makrofagmarkörer inkluderat M2 gen-signaturer. I melanom fann vi också uttryck av MARCO på en subtyp av TAMs, och dessa data sammantaget visar att denna subtyp av makrofag finns i humana tumörer och skulle kunna användas som mål för anti-MARCO-immunterapi.

VÄGEN FRAMÅT – SÅ SER DEN UT

Vi vill nu gå vidare med studier om hur anti-MARCO-terapi verkligen fungerar mekanistiskt. Målet är att se om det finns möjligheter att använda andra liknande receptorer för behandling och se vilken potential som antikroppar som omprogrammerar makrofager har för immunterapi. Vi vill även testa fler kombinationer av T-cellsriktad och makrofagriktad terapi men även andra typer av antikropsbehandlingar. Målet är även att i samarbete med Rockefeller University i New York utveckla en human anti-MARCO-antikropp och förhandlingar pågår med intresserade biotechföretag. Slutligen vill vi även fortsätta studier om vilken roll MARCO-uttryckande makrofager har i tumören och i vilken utsträckning de finns i andra typer av tumörer samt om det skulle vara kliniskt relevant att screena för MARCO-uttryck. Sammanfattningsvis ser vi att det finns stor potential i immunterapi och att i framtiden kommer kombinationsbehandlingar att vara vägen framåt. För att detta skall bli verklighet är det viktigt att immunologer och tumörbiologer samarbetar och i denna studie har ett stort antal grupper med olika expertis bidragit från både Karolinska Institutet, Umeå universitet och Rockefeller University i New York.

REFERENSER

1. Georgoudaki, A. M., K. E. Prokopec, V. F. Boura, E. Hellqvist, S. Sohn, J. Ostling, R. Dahan, R. A. Harris, M. Rantalainen, D. Kleibring, M. Sund, S. E. Brage, J. Fuxe, C. Rolny, F. Li, J. V. Ravetch, and M. C. Karlsson. 2016. Reprogramming Tumor-Associated Macrophages by Antibody Targeting Inhibits Cancer Progression and Metastasis. *Cell reports* 15: 2000-2011.
2. Schumacher, T. N., and R. D. Schreiber. 2015. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348: 69-74.
3. Sharma, P., and J. P. Allison. 2015. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 161: 205-214.
4. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P. F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M. S. Carlino, J. B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G. A. McArthur, P. A. Ascierto, G. V. Long, M. K. Callahan, M. A. Postow, K. Grossmann, M. Sznol, B. Dreno, L. Bastholt, A. Yang, L. M. Rollin, C. Horak, F. S. Hodi, and J. D. Wolchok. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 373: 23-34.
5. Joyce, J. A., and D. T. Fearon. 2015. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 348: 74-80.
6. Kraal, G., L. J. van der Laan, O. Elomaa, and K. Tryggvason. 2000. The macrophage receptor MARCO. *Microbes Infect* 2: 313-316.
7. Bergamaschi, A., E. Tagliabue, T. Sorlie, B. Naume, T. Triulzi, R. Orlandi, H. G. Russnes, J. M. Nesland, R. Tammi, P. Auvinen, V. M. Kosma, S. Menard, and A. L. Borresen-Dale. 2008. Extracellular matrix signature identifies breast cancer subgroups with different clinical outcome. *J Pathol* 214: 357-367.

ANNA-MARIA GEORGOUKAKI, PHD,
ROCKEFELLER UNIVERSITY, NEW YORK,
AGEORGOUKA@MAIL.ROCKEFELLER.EDU



MIKAEL KARLSSON, PROFESSOR,
MTC, KAROLINSKA INSTITUTET,
MIKAEL.KARLSSON@KI.SE

