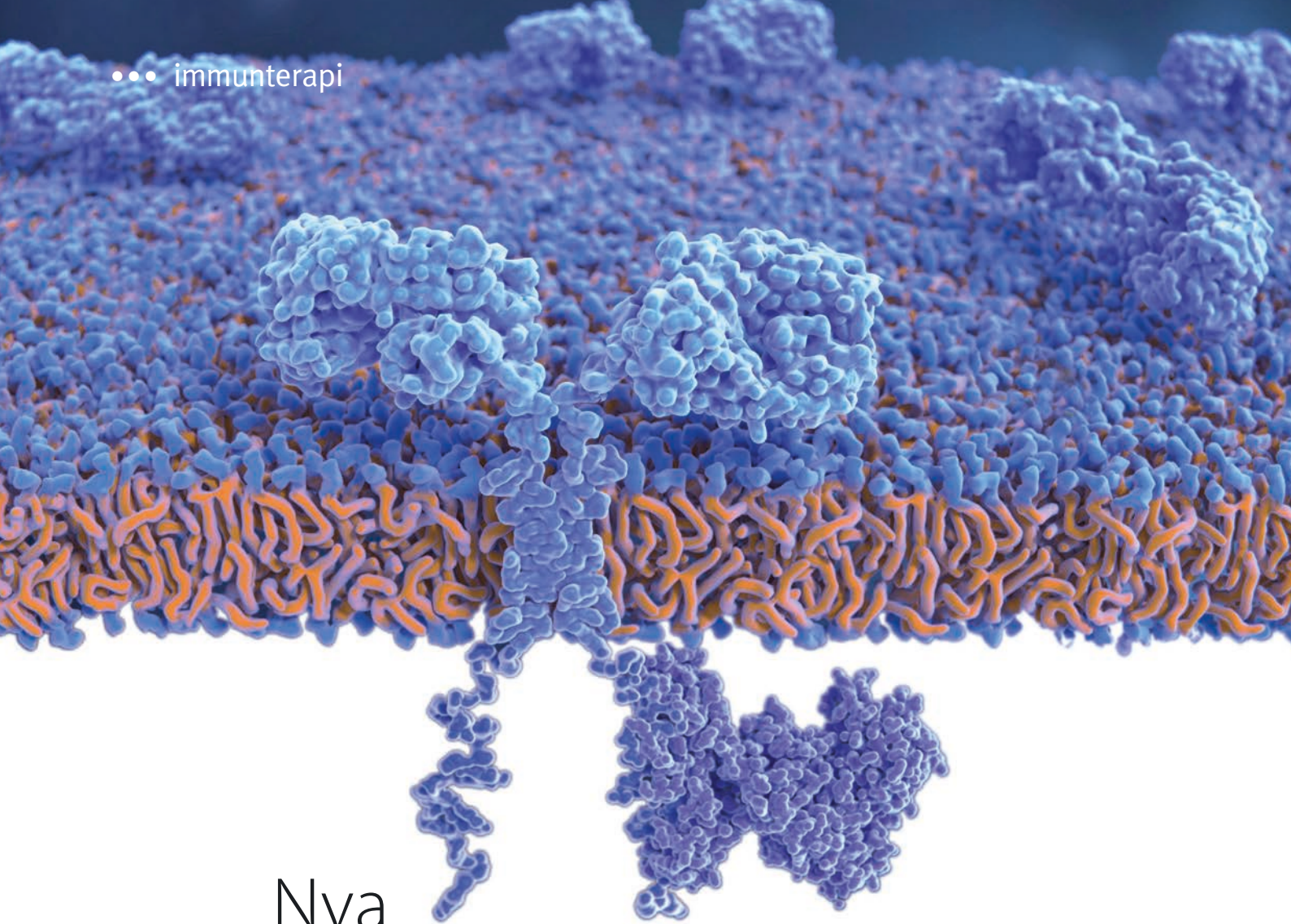




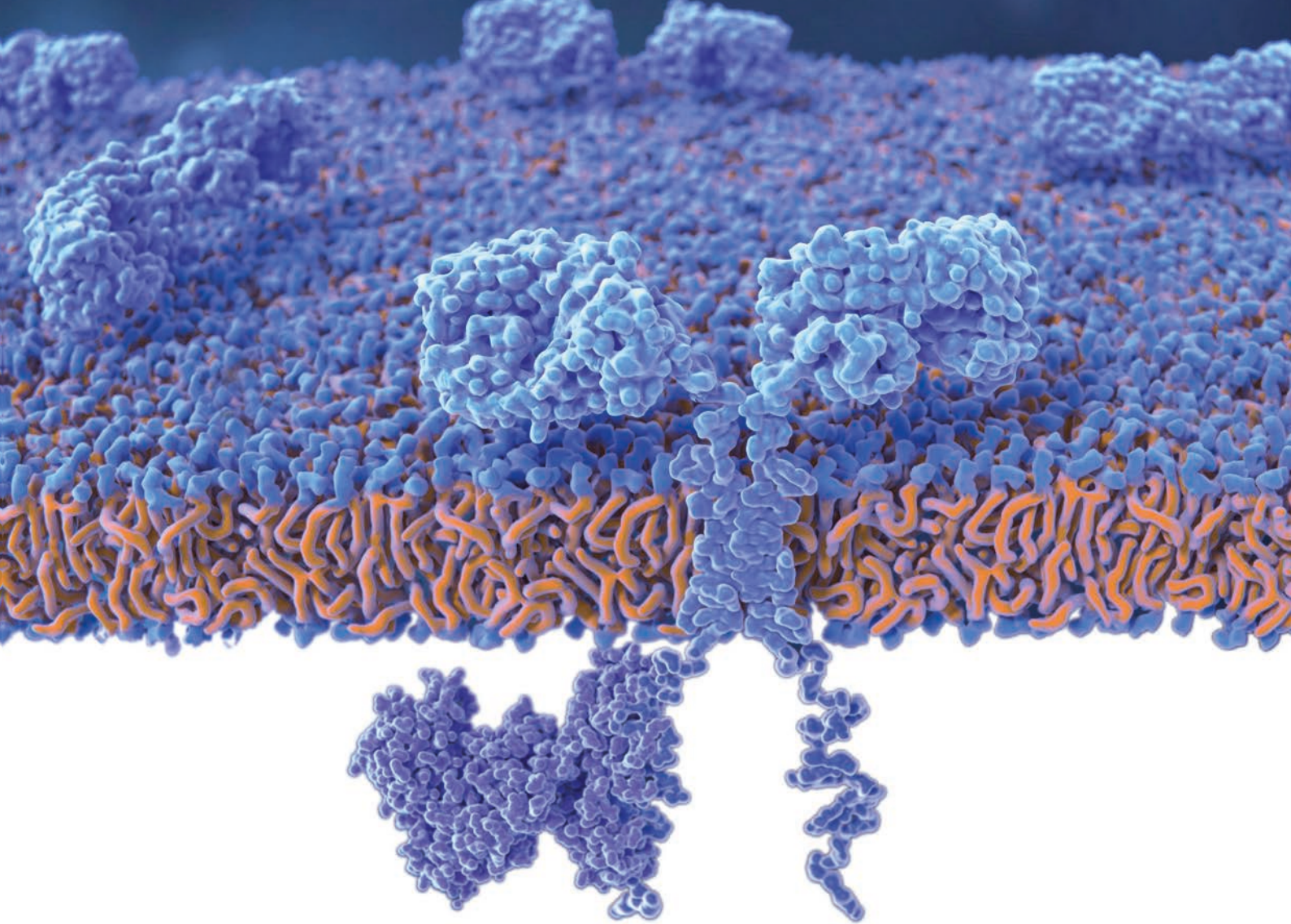
# Nya kombinationer av immunterapi

Försök att bekämpa cancer med patientens eget immunsystem har pågått i årtionden, men det är bara under det senaste decenniet som cancerimmunterapi har genomförts framgångsrikt på kliniker och på några år fullständigt revolutionerat hur vi tänker på och behandlar cancer. Det skriver professor **Magnus Essand** vid Uppsala universitet i en gedigen genomgång av forskningsfältet där han bland annat förklarar utmaningarna i den fortsatta utvecklingen av CAR T-cellsterapi och onkolytiska virus och beskriver kunskapsläget inom området cancervacciner baserade på muterade kroppsegna antigen, så kallade neoantigen. En förhoppning för framtiden är nu att nya kombinationer av immunterapi kan leda till effektivare cancerbehandling.

Vårt immunsystems primära roll är att skydda oss från infektionssjukdomar orsakade av virus, bakterier, parasiter och svampar. Dess roll då det gäller att skydda oss mot cancer har länge varit omdebatterad men det har nu övertygande visats att det spelar en avgörande roll om en cancersvulst infiltrerats av vita blodkroppar i form av T-celler. Hög T-cellsinfiltration indikerar att immunsystemet försöker attackera canceren och det korrelerar i de allra flesta fall till bättre prognos för patienten och förlängd överlevnad.

På senare år har även immunterapi fått stort genomslag inom cancerbehandlingen. Det gäller framför allt så kallade checkpoint-hämmare som blockerar immundämpande signalering hos T-celler och därmed ger dem större spelrum att attackera cancerceller. Inte nog med att en hög T-cellsinfiltration är en positiv prognostisk faktor, patienter med tumörer som infiltrerats av T-celler svarar dessutom betydligt bättre då de behandlas med checkpoint-hämmare. Det är på sätt och vis logiskt eftersom checkpoint-hämmare inte inducerar nya T-celler utan hjälper de T-celler som redan





# kan leda till ytterligare **förbättrad** **behandling** av cancer

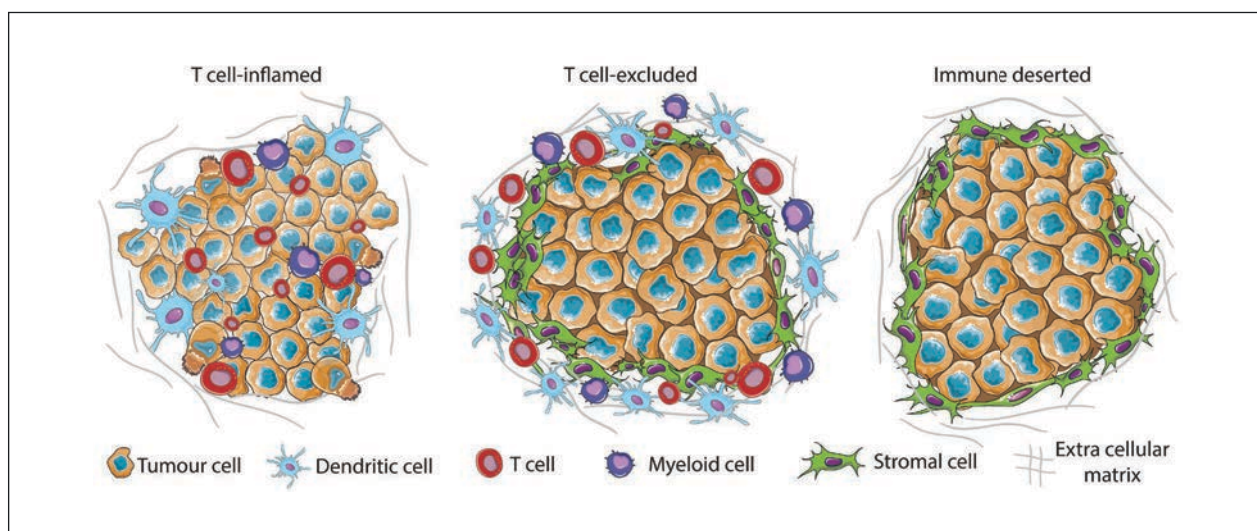
finns genom att blockera dess broms. Ett övergripande mål för forskningsfältet är nu att få fler patienter att svara på behandling med checkpoint-hämmare. För att uppnå detta måste man förbättra T-cellsinfiltrationen i tumörer, dels genom att bryta ner barriärer i de fall där T-celler finns i tumörens utkant men inte lyckats ta sig in, och dels genom att inducera ett antitumoralt T-cellssvar ånyo i de fall där T-celler helt saknas.

T-celler som på genetisk väg utrustats med en ny chimär antigenreceptor (CAR) kan också användas för behandling av cancer. Friska T-celler isoleras då fram från patientens blod, modifieras på genetisk väg i cellkulturoddling att uttrycka en CAR på sin yta. Denna CAR-molekyl har förmåga att binda till ett antigen som uttrycks av tumörceller och ger därmed T-cellen en ny specificitet och förmåga att döda tumörceller som uttrycker det antigen CAR-molekylen riktas mot. Denna form av immunterapi benämns CAR T-cellterapi och fungerar väl vid behandling av hematologiska tumörer, framför allt gäller det CAR T-celler riktade mot CD19 för behandling av B-cellsleukemi och olika former

av B-cellslymfom. CAR T-cell-terapi är ännu inte särskilt framgångsrikt vid behandling av solida tumörer. Det beror framför allt på att antigen i solida tumörer ofta är heterogent uttryckt och att solida tumörer har en immundämpande mikromiljö som hindrar att CAR T-celler infiltrerar tumören eller trycker ner dess aktivitet. Forskning beträffande behandling av solida tumörer med CAR T-celler syftar framför allt till att stärka CAR T-celler så att de kan motstå immundämpande faktorer i mikromiljön samt att få CAR T-cellerna att aktivera andra immunceller att attackera och döda de tumörceller som saknar det antigen CAR-molekylen binder till för att på så vis komma åt problemet med heterogent antigenuttryck.

## IMMUNDÄMPANDE SIGNALERING BLOCKERAS

Försök att bekämpa cancer med patientens eget immunsystem har pågått i årtionden, men det är bara under det senaste decenniet som cancerimmunterapi har genomförts framgångsrikt på kliniker och på några år fullständigt revolutionerat hur vi tänker på och behandlar cancer. Störst

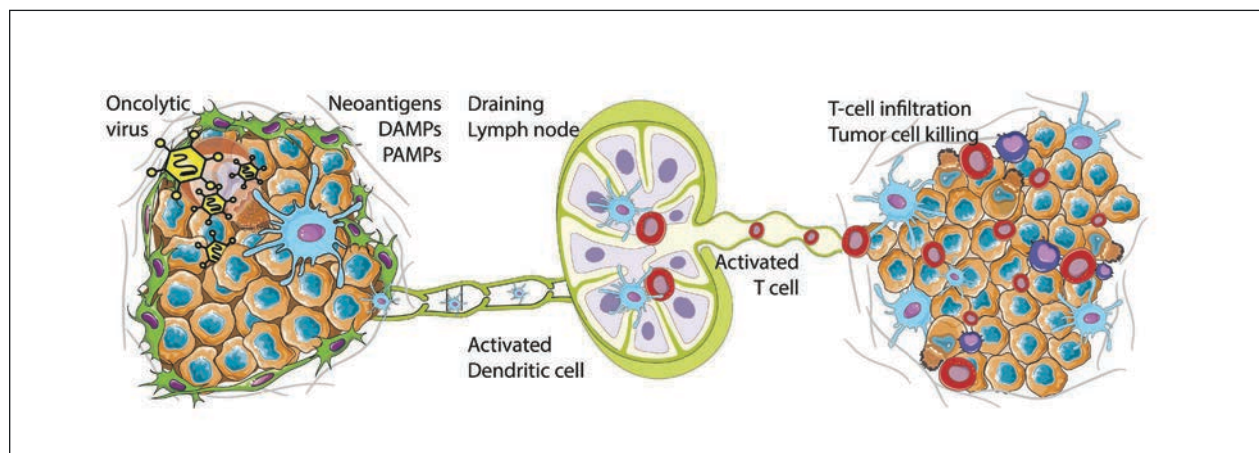


Figur 1. Tumörer kan delas in i tre klasser beroende på graden av T-cellsinfiltration. Vänstra panelen visar en T-cellsinflammerad tumör, vilket benämns immunologiskt het tumör. Mittpanelen visar en T-cells-exkluderande tumör där T-celler finns i tumörens ytterkant men inte lyckas tränga in i tumören. Högra panelen visar en tumör utan tecken på T-celler eller immunaktivering. Mittpanelen och den högra panelens benämns immunologiskt kalla tumörer. Graden av T-cellsinflammation påverkar både prognos och möjlighet att svara på immunterapi där patienter med immunologiskt heta tumörer generellt sett klarar sig bättre.

framgång har så kallade checkpoint-hämmare rönt. De är antikroppar som binder till immunologiska checkpoint-receptorer på T-cellers yta och blockerar immundämpande signalering hos T-celler. Man skulle kunna säga att de blockerar T-cellers broms. Konceptet utvecklades och bevisades av James P. Allison. Genom att blockera en immundämpande signal hos T-celler med en antikropp mot CTLA-4, visade Allison att det kan leda till avstötning av tumörer först hos möss<sup>1</sup> och sedan också hos patienter med refraktärt malignt melanom<sup>2</sup>. Anti-CTLA-4-antikroppar är idag godkända för behandling av malignt melanom. Tasuku Honjo upptäckte PD-1 och visade senare att den också fungerar som en immunologisk checkpoint för T-celler.

Anti-PD1- och anti-PD-L1-antikroppar (båda blockerar negativ signalering via PD1) har sedan dess med stor framgång utvecklats som checkpoint-hämmare. Dessa antikroppar har godkänts för många former av cancer. För sina upptäckter belönades Allison och Honjo välförtjänt med 2018 års Nobelpris i medicin eller fysiologi. Antikroppar som blockerar andra immundämpande signalvägar i T-celler utvärderas för närvarande i kliniska prövningar. Det gäller även antikroppar som istället stimulerar aktiverande receptorer i T-celler.

Trots att många cancerpatienter svarar ytterst bra på behandling med checkpoint-hämmare och i många fall upplever bestående effekter, har flertalet cancerpatienter tyvärr



Figur 2. Immunologiskt "kalla" tumörer som saknar T-cellsinfiltration kan konverteras till "heta" tumörer genom att onkolytiska virus injiceras. Onkolytiska virus infekterar och spränger sönder tumörceller vilket får till följd att tumörcellsspecifika neoantigen frisätts tillsammans med endogena (DAMPs) och exogena (PAMPs) aktiveringssignaler för immunsystemet. Detta skapar en inflammation i tumören. Dendritiska celler plockar upp neoantigen och aktiveras av DAMPs/PAMPs vilket får till följd att de förflyttar sig längs lymfkärl till en dränerande lymfkörtel där de kan aktivera neoantigenspecifika T-celler. Aktiverade T-celler expanderar och färdas via blodbanan tillbaka till tumören, där de kan tränga igenom de inflammerade blodkärlen och ta sig in i tumören och döda tumörceller som uttrycker neoantigen i MHC på sin cellyta.



ännu ingen nytta av behandlingen. Eftersom behandlingen är ytterst dyr önskar man identifiera biomarkörer, gärna blodbiomarkörer, som kan vägleda vilka patienter som bör få behandlingen. PD-L1-uttryckande tumörer är en god indikation men det håller inte alltid som vägledning.

Det verkar framförallt vara patienter med T-cellsinflammade tumör (**Figur 1, vänstra panelen**) som svarar på behandling med checkpoint-hämmare. Detta är på sätt och vis logiskt eftersom checkpoint-hämmare blockerar immunhämmande signalering i T-celler krävs det att redan existerande tumörreaktiva T-celler finns tillgängliga för att checkpoint-hämmare ska vara effektiva. Även i de fall där T-celler infiltrerat tumören är det dock inte säkert att checkpoint-hämmare fungerar, då T-cellernas aktivitet kan dämpas på grund av andra immunhämmande mekanismer i tumörmikromiljön. Kombinationsbehandlingar för att minska immunhämmande effekter i tumörmikromiljön skulle därför kunna göra fler patienter mottagliga för checkpoint-hämmare. Detta är en inriktning av immunterapi där det forskas brett både inom akademien och industrin. I de fall där T-celler endast kan hittas i utkanten av tumörer (**Figur 1, mittpanelen**) och därmed utesluts från att tränga in i tumörbädden på grund av fysiska och biokemiska barriärer från tumörkärl, stroma och extracellulär matrix, svarar patienter generellt dåligt på checkpoint-hämmare. I sådana fall skulle läkemedel som hjälper till att aktivera kärlen och stimulera dessa att uttrycka rätt typ av adhesionsmolekyler kunna hjälpa till att rekrytera T-celler in i tumörbädden och skulle därmed kunna öka effektiviteten av checkpoint-hämmare. Tumörer utan några tecken på T-cellinfiltration (**Figur 1, högra panelen**) svarar i regel inte alls på behandling med checkpoint-hämmare. I dessa fall är det viktigt att inducera ett starkt anti-tumoralt T-cellsvar innan behandling med checkpoint-hämmare sätts in.

## IMMUNOGEN CELLDÖD

Ett virus livscykel består i infektion av värdcell, replikation (förökning) inuti värdcellen och lysning av värdcellen. I samband med att värdcellen lyserar frisläpps nya viruspartiklar som kan infektera närliggande celler. Onkolytiska virus är på genetisk väg modifierade för att selektivt replikera i och döda tumörceller. På så vis kan onkolytiska virus sprida sig inom en tumör och gradvis slå ut den. Dessutom, och kanske ännu viktigare, onkolytiskt virus orsakar en tumör-cellsdöd som är ytterst immunogen då den leder till frisättning av DAMPs, det vill säga endogena immunstimulerande signalmolekyler från de döende tumörcellerna. Detta är molekyler som vid en kontrollerad apoptotisk celldöd aldrig exponeras utanför cellen men vid en våldsam immunogen onkolytisk celldöd exponeras och fungerar som en varningssignal för immunsystemet. Dessutom bär onkolytiska virus med sig PAMPs, vilka vårt immunsystem genom evolutionen lärt sig känna igen som främmande och reagera på. Dendritiska celler i tumörmikromiljön kan ta upp virusinfekterade, döende tumörceller och aktiveras av DAMP- och PAMP-molekyler samtidigt som de tar upp neoantigen från tumörcellerna (**Figur 2, vänstra panelen; samt faktaruta 1**). Aktiverade dendritiska celler migrerar därefter till dräne-

## Faktaruta 1:

### T-cellssvar riktat mot tumörcellers neoantigen

För att initiera ett immunologiskt svar mot tumörcellers muterade proteiner behöver T-celler med specificitet mot dessa så kallade neoantigen eller neoepitoper aktiveras. Denna process sköts av dendritiska celler (DC), immunsystemets läromästare och väktare mot fara. DC finns runt om i våra vävnader och när en vävnadsskada uppstår och celler dör tar DC upp materiel från de döda cellerna och presenterar peptidfragment från de avdödade cellernas proteiner på sin yta med hjälp av en presentatörmolekyl som kallas MHC. Så länge en kroppsegen peptid visas upp på MHC har vi en immunologisk tolerans mot denna och T-cellsaktiveringen uteblir. Tack vare att tumörceller är kroppsegna faller de ofta under radarn för att kännas igen av T-celler. Tumörceller innehåller dock DNA-mutationer och dessa mutationer kan leda till förändringar av aminosyrasekvenser hos cellulära proteiner. Om DC tar upp materiel från döda tumörceller och en peptid med en aminosyraförändring visas upp på MHC ses den som en "främmande" neoepitop av immunsystemet. På så vis får T-celler med en för peptid/MHC-komplexet unik T-cellsreceptor (TCR) en första aktiveringssignal. Ytterligare signaler krävs dock.

För att DC fullt ut ska kunna aktivera T-celler måste de i sin tur först aktiveras av varningssignaler i sin omgivning. En virusinfektion leder till interferonpåslag vilket fungerar som en varningssignal för DC. DC har dessutom receptorer som känner igen viralt RNA och DNA vilket uppfattas som PAMP (pathogen-associated molecular pattern) signaturer och aktiverar DC ytterligare. Detta tillsammans med att DC kan plocka upp och presentera främmande peptider från virala proteiner gör att T-cellssvaret mot en virusinfektion blir ytterst effektivt. PAMPs saknas oftast hos tumörer men beroende på sättet som tumörceller dör kan de frisläppa molekyler som fungerar som DAMP (damage-associated molecular pattern) signaturer. En immunogen celldöd leder till frisläppande av DAMPs som också fungerar som varningssignaler för immunsystemet och signaler för DC-aktivering. DC som aktiveras via PAMP eller DAMP receptorer börjar uttrycka kemokinreceptorn CCR7 på sin yta vilket i sin tur leder till att de börjar förflytta sig längs en CCL21 gradient i lymfkärl till en för vävnaden dränerande lymfkörtel. Väl i lymfkörteln kan DC visa upp "främmande" peptidfragment (viruspeptider eller neoepitoper) på sina MHC och därmed aktivera specifika T-celler. Den signal som T-cellen får genom denna interaktion via TCR brukar inom immunologi benämnas som signal 1. Genom att andra molekyler på DCs yta (CD80 och CD86) interagerar med CD28 på T-cellsens yta ges T-cellen en co-stimulatorisk aktivering som ofta benämns signal 2. Genom att utsöndra cytokiner instruerar DC dessutom vilken typ av T-cellssvar som efterfrågas. Detta beskrivs ibland som signal 3. Utsöndrande av interleukin-12 ger exempelvis ett starkt T-cellssvar med utveckling av mördar-T-celler, vilket är önskvärt både vid virusinfektioner och cancer.

Aktiverade T-celler genomgår klonal expansion, lämnar lymfkörteln och ger sig ut i blodcirkulationen tills de träffar på ett blodkärl som blivit aktiverat av virusinfektionen eller tumören och därför uttrycker adhesionsmolekyler för rekrytering av leukocyter. Där binder de aktiverade T-cellerna till blodkärlsväggen och tränger in i den inflammade vävnaden. Väl på plats dödar mördar-T-celler de celler som presenterar de specifika peptiderna på sitt MHC. Det kan röra sig om virala epitoper hos infekterade celler eller neoepitoper hos tumörceller. Själva dödandet sker genom frisättning av perforin, vilket gör små hål i den attackerade cellen, och granzym, som tränger in genom hålen och inducerar apoptos (programmerad celldöd) i cellen som attackeras. Expansion av antigen-specifika T-celler ger också upphov till minnes-T-celler, vilket leder till immunologiskt minne.

rande lymfkörtel (*Figur 2, mittpanelen*) där de kan presentera de neoantigen de plockat upp från tumörcellerna på sina MHC. Detta kan leda till aktivering av neoantigen-specifika mördar-T-celler som via blodbanan migrerar tillbaka till tumören och specifikt dödar tumörceller som uttrycker neoantigen i MHC på sin yta (*Figur 2, högra panelen*).

Syftet med onkolytiska virus kan därför sägas vara att intala immunsystemet att tumören är främmande och därför måste förgöras. Denna förmåga har lett fram till hypotesen att onkolytiska virus kan antända ”immunologiskt kalla tumörer” och göra dem ”immunologiskt heta” samt göra ”immunologiskt heta tumörer” ännu varmare, och på så vis leda till infiltration av T-celler och därmed bereda vägen för checkpoint-hämmare (*Faktaruta 2*). Denna hypotes har nyligen visat sig stämma i en första småskalig klinisk studie. Melanompatienter svarar generellt sett bra på behandling med PD-1-antikroppar (checkpoint-hämmare), men i kombination med ett onkolytiskt herpes simplex virus (T-VEC, Imlygic) blir svarsfrekvensen signifikant högre<sup>3</sup>. Detta öppnar upp för att immunologiska behandlingar kombineras på ett genomtänkt sätt för att öka svarsfrekvensen för checkpoint-hämmare.

#### CANCERVACCINER BASERADE PÅ TUMÖRSPECIFIKA NEOEPITOPER

Cancervacciner baserade på icke-muterade kroppsegna antigen så som onkofetala antigen eller antigen som överuttrycks av tumörer men finns till en lägre grad även i frisk vävnad har utvärderats i ett stort antal kliniska studier. De är i allmänhet säkra men kliniskt sett tyvärr ineffektiva. Cancervacciner baserade på patientspecifika neoantigen (från mutationer i tumörceller) skulle kunna vara mer effektiva, och tack vare att kostnader för DNA- och RNA-sekvensering sjunkit är det idag möjligt att utvärdera detta. Genom att analysera och jämföra kodande DNA-sekvenser i tumörvävnad och frisk vävnad från en cancerpatient kan patientspecifika tumörcellsmutationer identifieras. För att säkerställa att muterade sekvenser uttrycks används RNA-sekvensering. Datoralgoritmer kan sedan nyttjas för att förutsäga om en mutation kan ge upphov till en neoepitop (peptid) som de facto kan presenteras av patientens MHC och därmed kan inducera ett T-cellssvar. Patient-specifika neoantigenvacciner baserade på patientens cancerspecifika mutationer kan sedan utvecklas i form av syntetiska peptider eller syntetiskt RNA. Det är dock svårt att förutsäga om ett vaccin baserat på ett neoantigen från en specifik mutation blir effektivt eller ej. Om mutationen ger en selektiv tillväxtfördel genom att främja eller upprätthålla cancerutveckling (”driver mutation”) finns det goda chanser att T-cellssvaret som framkallas mot neoantigenet blir effektivt och långvarigt. Å andra sidan, om mutationen inte orsakar någon tillväxtfördel för tumörcellen (”passenger mutation”) är risken stor att en tumörklon där mutationen saknas tar överhand och växer fram. Terapeutiska cancertvaccinationer med patient-specifika neoantigen utvärderas nu i kliniska prövningar i tidiga faser med lovande data, särskilt för malignt melanom<sup>4,5</sup>.

#### Faktaruta 2:

##### Tumörens mikromiljö påverkar immunsvaret

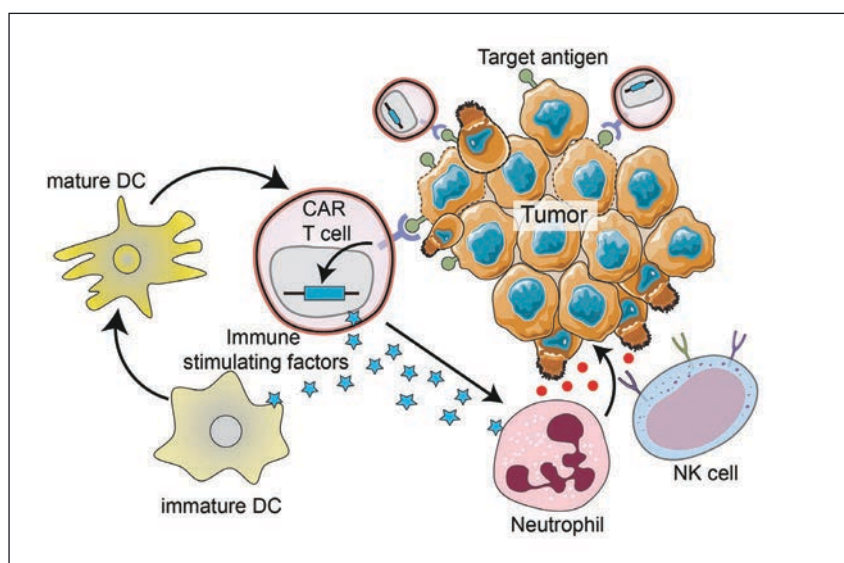
En tumör är nästan som ett organ i sig och innehåller förutom tumörceller även olika typer av bindvävsceller (stroma) och diverse immunceller samt blodkärl som förser tumören med syre och näringsämnen. Sammantaget utgör de tumörens mikromiljö. Sammansättningen av celler i en tumör bidrar generellt till en immunhämmande mikromiljö genom utsöndring av faktorer så som IL-10 och TGF- $\beta$ , vilka dämpar effekten hos aktiverade mördar-T-celler. Immunceller med immunhämmande aktivitet som ofta återfinns i tumören är makrofager, omogna myeloida celler och regulatoriska T-celler. Tumörmikromiljön saknar också ofta kemokiner för rekrytering av mördar-T-celler. För att undvika en attack från mördar-T-celler kan tumörceller dessutom uppreglera uttrycket av en molekyl på sin yta som heter PD-L1, vilken kan interagera med PD-1 på aktiverade T-celler. Signaler via PD-1 talar om för T-cellen att aktiviteten ska dämpas.

I vissa fall kan dock mördar-T-celler ta sig in och utöva verkan. Genom färgning av biopsier kan tumörer karaktäriseras beroende på till vilken grad tumören infiltrerats av T-celler. De indelas ofta i tre kategorier; i) T-cellsinflammerade tumörer (*Figur 1, vänstra panelen*); ii) T-cellsutestängande tumörer (*Figur 1, centrala panelen*); och iii) tumörer med total avsaknad av T-celler (*Figur 1, högra panelen*). Kategori (i) omnämns också som immunologiskt ”heta” tumörer medan kategorierna (ii, iii) omnämns som immunologiskt ”kalla” tumörer. Patienter med T-inflammerade tumörer tenderar i regel att överleva längre än patienter där T-celler inte är närvarande, och de svarar också i regel betydligt bättre på immunterapi i form av checkpoint-hämmare (se huvudtext).

#### FORTSATT UTVECKLING AV CAR-T-CELLTHERAPI

CAR T-celler framställs från patientens egna T-celler som isolerats fram från blodprover. Isolerade T-celler aktiveras för att därefter förändras genetiskt att uttrycka en chimär antigenreceptor (CAR) på sin yta. En CAR-molekyl består av en extracellulär antikroppsbaserad domän med förmåga att binda till ett antigen som uttrycks på tumörcellers yta. CAR-molekylen är via en transmembrandomän kopplad till en intracellulär signaleringsdel som bidrar både med stimulering (CD3z vilket är signaleringsdomän från en TCR) och co-stimulering (signaleringsdomän, exempelvis från CD28) av T-cellen. När CAR-molekylen binder till antigen på tumörcellens yta aktiveras CAR T-cellen som därmed attackerar och dödar tumörcellen på sedvanligt sätt genom utsöndring av perforin och granzym.

För B-cellsleukemi och lymfom har CAR T-celler riktade mot CD19 framgångsrikt använts. Svarsfrekvensen är mycket hög och en stor andel patienter hjälps även långsiktigt<sup>6</sup>. Då CD19 också uttrycks av friska B-celler slås även dessa celler ut vid behandlingen vilket får till följd att patienterna inte längre kan producera egna antikroppar. Detta kan dock kompenseras genom att patienterna vid behov får infusion av immunoglobulin. Andra biverkningar från CD19 CAR T-cellsterapi är ett systemiskt inflammatoriskt syndrom, som beror på utsöndring av stora mängder cytokiner då CAR T-cellerna förökar sig i patientens kropp. Även neu-



Figur 3. CAR T-celler som bär med sig en transgen för immunologiskt stimulerande faktorer kan förbättra behandlingen av solida tumörer. I samband med att T-celler modifieras att uttrycka CAR-transgenen kan man också sätta in en kassett i T-cellens genom som då CAR-molekylen träffar på sitt antigen på ytan av en tumörcell aktiverar utsöndring av lösliga faktorer. Dessa immunstimulerande faktorer kan dels (i) stimulera dendritiska celler (DC) att mogna ut så att de i sin tur ytterligare kan aktivera CAR T-celler och andra T-celler och dels (ii) rekrytera immunceller (neutrofiler och NK-celler) som dödar tumörceller oberoende av om de uttrycker det antigen CAR-molekylen känner igen eller ej.

**”Den främsta utmaningen för CAR T-cellerterapi av solida tumörer är att kunna konstruera CAR T-celler som kan motstå de T-cellshämmande effekterna i mikromiljön och dessutom aktivera andra immunceller att attackera tumörceller så att tumörceller som saknar det antigen CAR T-cellerna siktar in sig på också kan inaktiveras.”**

rotoxicitet förekommer vid CD19 CAR T-cellerterapi. I de flesta fall försvinner neurotoxiciteten av sig själv men i andra fall kan den vara förödande och leda till dödsfall. Trots detta har både amerikanska och europeiska myndigheter godkänt CD19 CAR T-cellerterapi som behandling av akut leukemi och vissa former av lymfom.

CAR T-cellerterapi är ännu inte särskilt effektiv vid behandling av solida (icke-hematologiska) tumörer. Det finns flera anledningar till varför så är fallet. Solida tumörer saknar i regel specifika och homogent uttryckta tumörassocierade antigener, vilka CAR-molekyler skulle kunna riktas mot. Därför kan toxiciteten bli för hög om normala organ eller celler attackeras av CAR T-cellerna. Heterogenitet inom tumörer leder också till svårigheter att döda samtliga tumörceller i en solid tumör då vissa tumörceller med säkerhet saknar uttryck av det antigen CAR är riktat mot. En immunhämmande mikromiljö begränsar dessutom CAR T-cellernas aktivitet.

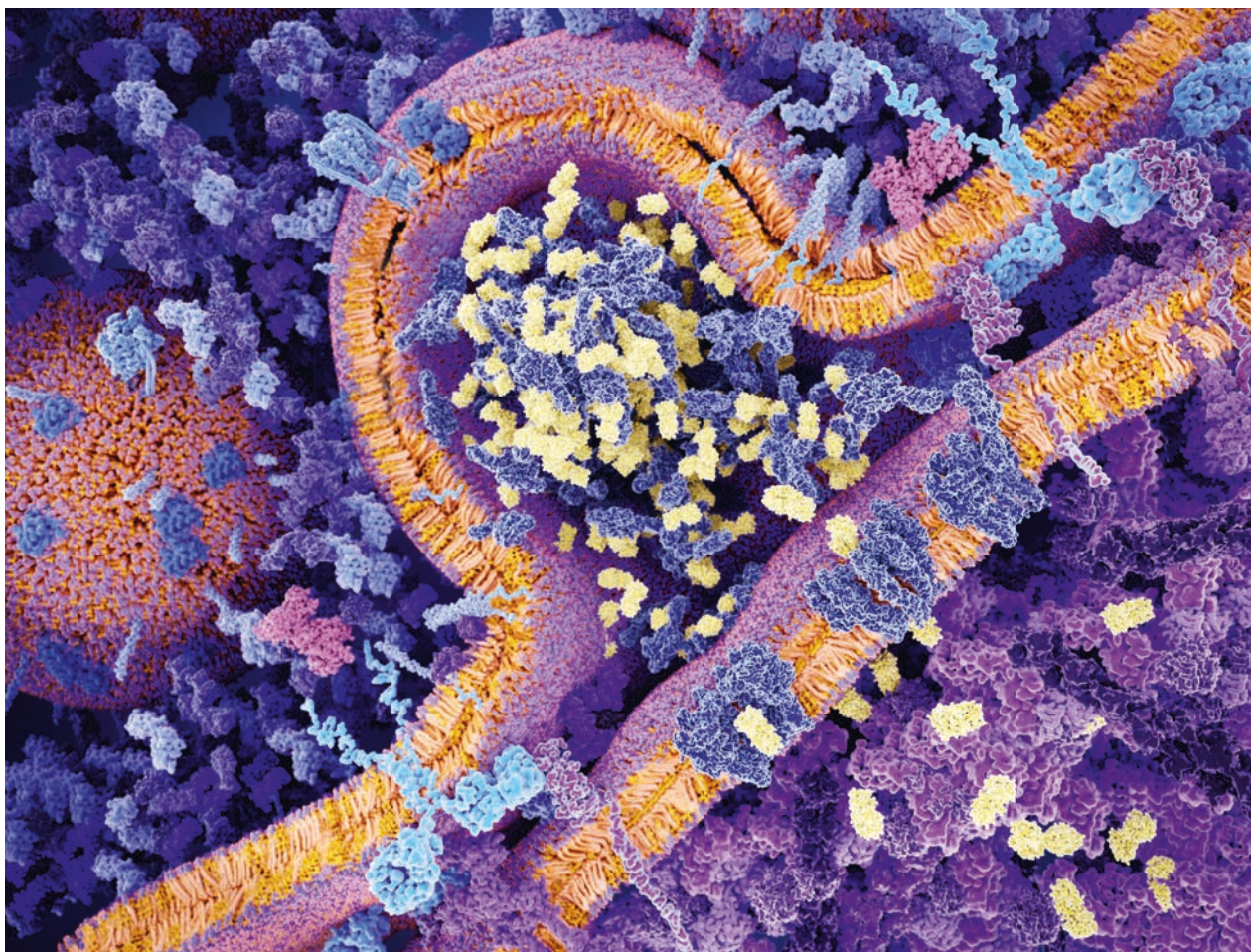
Den främsta utmaningen för CAR T-cellerterapi av solida tumörer är därför att kunna konstruera CAR T-celler som kan motstå de T-cellshämmande effekterna i mikromiljön och dessutom aktivera andra immunceller att attackera tumörceller så att tumörceller som saknar det antigen CAR T-cellerna siktar in sig på också kan inaktiveras. Detta kan åstadkommas genom att man på genetisk väg kopplar påslag av starkt immunaktiverande faktorer till det att CAR T-

cellen träffar på sin målcell (**Figur 3**). Dessa lösliga faktorer kan dels förändra immunaktiveringsgraden i mikromiljön och dels påverka dendritiska celler (DC) att mogna ut så att de i sin tur kan hjälpa och aktivera andra tumörriktade T-celler och ytterligare förstärka CAR T-cellernas förmåga. Faktorerna kan också väljas så att de rekryterar andra immunceller så som NK-celler och neutrofiler med förmåga att attackera tumörceller oberoende av antigenuttryck. På så sätt kan även tumörceller som saknar det antigen som CAR riktar in sig på attackeras av immunsystemet och dödas.

#### FOTNOT:

Det pågår två studier med onkolytiska virus vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. En studie med CD19 CAR T-celler har nyligen avslutats och ytterligare en är pågående. Dessa studier har utgått från de onkolytiska virus och CAR T-celler som utvecklats i Magnus Essands och Angelica Loskogs forskargrupper vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet. Gunilla Enblad, Kjell Öberg och Gustav Ullenhag ansvarar för de kliniska prövningarna. Essands och Loskogs forskargrupper har tillsammans med flera andra grupper vid Uppsala universitet även prekliniska forskningsprogram igång där immunterapeutiska mekanismer studeras och där nya behandlingar håller på att tas fram.





## REFERENSER

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 271(5256): 1734–1736, 1996.
2. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shankar S, Chen TC, Korman A, Allison JP, Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(8): 4712–4717, 2003.
3. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, Olszanski AJ, Malvey J, Cebon J, Fernandez E, Kirkwood JM, Gajewski TF, Chen L, Gorski KS, Anderson AA, Diede SJ, Lassman ME, Gansert J, Hodi FS, Long GV. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 170(6):1109–1119, 2017.
4. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L, Chen C, Olive O, Carter TA, Li S, Lieb DJ, Eisenhaure T, Gjini E, Stevens J, Lane WJ, Javeri I, Nelliappan K, Salazar AM, Daley H, Seaman M, Buchbinder EI, Yoon CH, Harden M, Lennon N, Gabriel S, Rodig SJ, Barouch DH, Aster JC, Getz G, Wucherpfennig K, Neuberg D, Ritz J, Lander ES, Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 547(7662):217–221, 2017.
5. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrörs B, Omokoko T, Vormehr M, Albrecht C, Paruzynski A, Kuhn AN, Buck J, Heesch S, Schreeb KH, Müller F, Ortseifer I, Vogler I, Godehardt E, Attig S, Rae R, Breitzkreuz A, Tolliver C, Suchan M, Martic G, Hohberger A, Sorn P, Diekmann J, Ciesla J, Waksman O, Brück AK, Witt M, Zillgen M, Rothermel A, Kasemann B, Langer D, Bolte S, Diken M, Kreiter S, Nemecek R, Gebhardt C, Grabbe S, Höller C, Utikal J, Huber C, Loquai C, Türeci Ö. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 547(7662):222–226, 2017.
6. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 379(1):64–73, 2018.

MAGNUS ESSAND, PROFESSOR,  
INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK  
OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET,  
MAGNUS.ESSAND@IGP.UU.SE

