

AAV-LIGHT

skräddarsyr blodkärlens funktion – aktiverar immunförsvaret mot hjärntumörer

I en studie som nyligen publicerades i *Cancer Cell* har Uppsalaforskare visat att genom att använda en adeno-associerad virusvektor (AAV) som specifikt binder till blodkärl i hjärnan, och där uttrycker proteinet LIGHT, kan man förlänga överlevnaden hos möss med hjärntumör trots att hjärntumören är resistent mot konventionell immunterapi i form av checkpointhämmare.

Den förbättrade överlevnaden korrelerade med 1) en förändring av tumörens blodkärl till att efterlikna blodkärl i lymfkörtlar; 2) att immunologiskt aktiva antigenpresenterande nischer bildades kring de förändrade blodkärlen och 3) att tertiära lymfoida strukturer, innehållande stora mängder T-celler, bildades i tumörens utkanter.

Immunterapi av cancer har gjort enorma framsteg de senaste två decennierna men hjärntumörer är fortfarande inte del av denna framgångssaga. Det kanske största genombrottet kom när Jim Allison valde att rikta målsökande antikroppar mot patientens T-celler snarare än mot tumörcellerna. Dessa antikroppar binder till och blockerar hämmande molekyler på T-cellens yta som fungerar som immunologiska checkpoints som när de stimuleras kan släcka ner T-cellens aktivitet. I och med att T-cellernas checkpoints blockerar av antikropparna förlängs T-cellernas aktiva verkan och de kan fortsätta att döda

tumörceller under en längre tid. För detta tilldelades Jim Allison Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018 tillsammans med Tasuku Honjo. Det bör framhåvas att checkpointhämmare har visat sig fungera väl i de fall där T-celler finns på plats i tumören, då tumören sägs vara immunologiskt het, medan effekten uteblir i kalla tumörer som saknar T-cellsinfiltration.

Cancerbehandling som siktar in sig mot tumörens blodkärl har också en lång och rik tradition. Det sattes stort hopp till så kallad anti-angiogen behandling, att strypa tumörens tillförsel av blod och svälta ut tumörerna. Det vi-

sade sig dock vara svårare än förväntat, och den terapeutiska effekten kan i stället bero på att man får en normalisering av tumörens abnorma blodkärl, vilket ökar tillgängligheten för cytostatika och andra cancerbehandlingar att nå fram till tumören.

KAN LEDA TILL PARADIGMSKIFTE

Det nya konceptet som beskrivs i *Cancer Cell*-publikationen syftar i stället till att förändra de endotelceller som bygger upp tumörens blodkärlsväggar till att efterlikna så kallade high endothelial venules (HEVs), det vill säga blodkärlsväggar som finns i lymfkörtlar och som

är specialiserade på att attrahera immunceller, inklusive T-celler. Vi tror att detta kan leda till ett paradigmskifte. För att åstadkomma detta användes en AAV-vektor som förde med sig genen för LIGHT. När LIGHT uttrycks i tumörens endotelceller leder det till en autokrin signalering via lymfotoxin-betareceptorn (LTBR). Tumörens endotelceller som aktiverats av LIGHT ändrar både form och funktion och blir specialiserad på att rekrytera T-celler. Tumören kommer därmed att förändras från immunologiskt kall till het. Vi kunde visa att systemisk AAV-LIGHT-behandling av möss med hjärntumörer ledde till en induktion av HEVs i tumörerna, vilket sannolikt bidrar till den förbättrade överlevnaden.

Förutom att det är viktigt att rekrytera T-celler till tumören har det de senaste två-tre åren visat sig vara viktigt att rekryterade T-celler kan hållas aktiverade i så kallade antigen-presenterande nischer inne i tumören¹. I dessa nischer interagerar antigenpresenterande dendritiska celler (DCs) med antigen-specifika T-celler som besitter en stamcellsliknande förmåga. Dessa T-celler får därigenom de signaler de behöver för att dels kunna förnya sig själva som T-celler med stamcellspotential och dels differentiera och ge upphov till antigen-specifika mördar-T-celler. Cancer Cell-publicationen visar att behandling med AAV-LIGHT leder till bildandet av antigenpresenterande nischer med stamcellslika T-celler kring tumörens blodkärl, och att detta ökar andelen stamcellslika T-celler inne i tumören.

PLANERAR KLINISK PRÖVNING

Tertiära lymfoida strukturer är lymfkörtelliknande aggregat av immunceller som kan bildas i vävnader i samband med en kronisk inflammation. I flertalet typer av cancer har det visat sig att förekomsten av tertiära lymfoida strukturer korrelerar med bättre överlevnad och bättre svar i samband med immuntera-

pi². Därför har terapier som frambringar tertiära lymfoida strukturer i tumörer föreslagits som en ny form av immunterapeutisk behandling. Vi har tidigare visat att tertiära lymfoida strukturer kan bildas i området mellan en hjärntumör och hjärnhinnan i samband med att hjärntumörer utvecklas³.

Cancer Cell-publicationen påvisar att AAV-LIGHT leder till en ökning av förekomsten av tertiära lymfoida strukturer, och att den cellulära kompositionen i dessa strukturer skiftar från att framför allt innehålla B-celler till att innehålla T-celler. Dessa tertiära lymfoida strukturer kan fungera som alternativa lymfkörtlar och inducerar ett antitumoralt immunsvaret med antigen-specifika T-celler som kan attackera tumören. Detta kan också vara en bidragande faktor till den förbättrade överlevnaden.

Vi ämnar nu vidareutveckla AAV-LIGHT-vektorn och anpassa den för behandling av hjärntumörer hos människa (Fig 1). På sikt hoppas vi kunna utvärdera AAV-LIGHT som en terapi i en klinisk prövning för patienter med hjärntumörformen glioblastom, vilket är en

grupp cancerpatienter som idag helt saknar botande behandling.

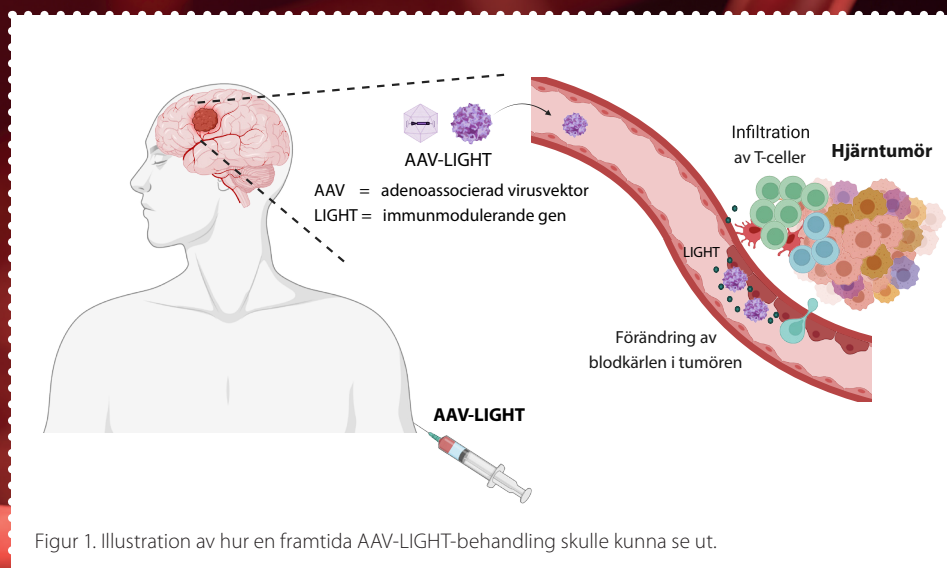
För Cancer Cell-publicationen gäller Open Access och den är därmed tillgänglig att läsas av alla. Artikeln kan nås på följande länk:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610823001368>

REFERENSER

- 1 Jansen, C. S. et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. *Nature* 576, 465–470, doi:10.1038/s41586-019-1836-5 (2019).
- 2 Sautes-Fridman, C. et al. Tertiary Lymphoid Structures and B cells: Clinical impact and therapeutic modulation in cancer. *Semin Immunol* 48, 101406, doi:10.1016/j.smim.2020.101406 (2020).
- 3 van Hooren, L. et al. Agonistic CD40 therapy induces tertiary lymphoid structures but impairs responses to checkpoint blockade in glioma. *Nat Commun* 12, 4127, doi:10.1038/s41467-021-24347-7 (2021).

MOHANRAJ RAMACHANDRAN, ALESSANDRA VACCARO, TIARNE VAN DE WALLE, MAGNUS ESSAND, ANNA DIMBERG, UPPSALA UNIVERSITET, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI. KONTAKT: MAGNUS.ESSAND@IGP.UU.SE, ANNA.DIMBERG, ANNA.DIMBERG@IGP.UU.SE



Figur 1. Illustration av hur en framtida AAV-LIGHT-behandling skulle kunna se ut.