



Makrofager

en möjlig förklaring till
könsskillnader vid
pankreascancer

Immunterapi är i dag en effektiv behandlingsform av olika typer av cancer. Men för cancer i bukspottkörteln, pankreas, har immunterapi liten och varierande effekt hos män och kvinnor. Nu har forskare vid Karolinska Institutet hittat en möjlig förklaring till denna könsskillnad.

Studien, som publicerats i *Cancer Research*, visar att hos kvinnor med pankreascancer finns en immuncell som motarbetar kroppens immunförsvar. Resultaten kan öppna för mer könsanpassad behandling av svår cancer.

Här beskriver docent **Dhifaf Sarhan** vid Karolinska Institutet den senaste kunskapen på området.

Duktal adenocarcinom (PDA) i bukspottkörteln (pankreas) är en dödlig form av cancer, med en prognos på vanligtvis mellan fyra och sex månader. Även om kirurgi och adjuvant kemoterapi har medfört terapeutiska fördelar för cirka 20 procent av patienterna, där femårsöverlevnaden når upp till 30–58 procent, är PDA fortfarande en av

de mest dödliga cancertyperna. Tyvärr diagnostiseras de flesta bukspottkörtelcancerpatienter med sjukdom i ett långt framskridet stadium, där behandlingsmöjligheterna är begränsade och ett stort otillfredsställt behov finns¹.

Immunterapi har revolutionerat behandlingen av många cancertyper, inklusive melanom, lung-, njur- och levercancer,

men är fortfarande verkningslös för PDA². Detta anses vara en konsekvens av den immunhämmande tumörmikromiljön (TMM) i PDA³. Dysfunktionen hos cytotoxiska immunceller är kopplad till ackumulering av tumörassocierade makrofager (TAM), vilket bidrar till ett tätt stroma, åtföljt av immuncellsutmattnings- och begränsad effektorcell infiltration⁴. Även om det har funnits många rapporter som beskriver TMM i PDA, är mycket lite känt om könsspecifika skillnader och hur detta bidrar till immunförsvaret mot cancer.

KÖNSSKILLNADER I IMMUNSVAR

I den nyligen publicerade studien ”FPR2 shapes an immune-excluded pancreatic tumor microenvironment and drives T-cell exhaustion in a sex-dependent manner”, försökte vi definiera rollen för formylpeptidreceptor-2 (FPR2) som kan bidra till könsskillnader i immunsvaret i TMM. Formylpeptidreceptorerna (FPR) är en receptor som tillhör G-proteinkopplade receptorer (GPCR). Dessa uttrycks särskilt på myeloidceller, där unika ligandbindande egenskaper gör det möjligt för receptorerna att genom molekylärt mönsterigenkännande binda bakteriella peptider. Detta resulterar i utsöndring av kemokiner som attraherar neutrofiler och makrofager till infektionsområdet, vilka är en viktig effektorcellfunktion i immunsvaret^{5,6}.

” Könnsdrivna immunskillnader kan påverka tumörprogression och landskapet i tumörens mikromiljö. En djupare förståelse för dessa skillnader hos män och kvinnor kan informera om patientvalet för att förbättra könsoptimerade immunterapibehandlingar.

Könnsdrivna immunskillnader kan påverka tumörprogression och landskapet i tumörens mikromiljö. En djupare förståelse för dessa skillnader hos män och kvinnor kan informera om patientvalet för att förbättra könsoptimerade immunterapibehandlingar. I denna studie avslöjade encellig RNA-sekvensering och proteomanalyser en undergrupp av myeloida celler i pankreastumörer associerade med en immun-exkluderande tumörfenotyp och effektor-T-cellsutmattnings uteslutande hos kvinnor. Dessa myeloida celler var posi-

tivt korrelerade med dålig överlevnad och genetisk signatur av tumör-stödande, så kallade M2-makrofager och T-cellsutmattnings hos kvinnor.

ENDAST I KVINNLIGA T-CELLER

Den G-proteinkopplade receptorn FPR2 orsakade dessa immunhämmande effekter. In vitro-behandling av myeloida celler med en specifik FPR2-hämmande funktion ökade cytotoxiciteten och eliminerade utmattnings hos effektorcellerna. Proteomikanalyserna avslöjade högt uttryckt av immun-suppressiva sekretoriska proteiner såsom PGE2 och galectin-9, ökad integrinväg och minskade pro-inflammatoriska signaler som TNF α och IFN γ i kvinnliga tumörer. Dessutom inducerade myeloida celler behandlade med FPR2-funktionsförstärkare de utmattningsproteiner som vanligen hämmas vid immunterapi, TIM3- och PD-1-uttryck endast i kvinnliga T-celler.

Behandling med anti-TIM3-antikroppar vände utmattnings av T-celler och stimulerade deras förmåga att infiltrera och döda pankreas 3-D-tumörfärer. In vivo undertrycktes progression av syngena pankreastumörer signifikant i FPR2 knockout (KO) honmöss jämfört med vildtyp (WT) honmöss och WT och FPR2 KO hanmöss. Hos honmössen reducerade inokulering av tumörer med FPR2 KO-makrofager signifikant tumörtillväxt jämfört med WT-makrofager. Sammantaget identifierade denna studie en immunhämmande funktion av FPR2 hos kvinnor, vilket lyfter fram en potentiell könsspecifik precisionsimmunterapi-strategi.

REFERENSER:

1. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. Lancet 2020;395:2008-20
2. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol 2020;20:651-68
3. Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, Del Rincon SV, Papneja N, Miller WH, Jr. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. Curr Oncol 2020;27:587-597
4. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. Front Immunol 2020;11:583084
5. Durstin M, Gao JL, Tiffany HL, McDermott D, Murphy PM. Differential expression of members of the N-formylpeptide receptor gene cluster in human phagocytes. Biochem Biophys Res Commun 1994;201:174-9
6. Maddox JF, Hachicha M, Takano T, Petasis NA, Fokin VV, Serhan CN. Lipoxin A4 stable analogs are potent mimetics that stimulate human monocytes and THP-1 cells via a G-protein-linked lipoxin A4 receptor. J Biol Chem 1997;272:6972-8

DHIFAF SARHAN, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET,
DHIFAF.SARHAN@KI.SE

