

Grunnforskning, og hva kan vi vente av forskningen?

anders.sundan@ntnu.no

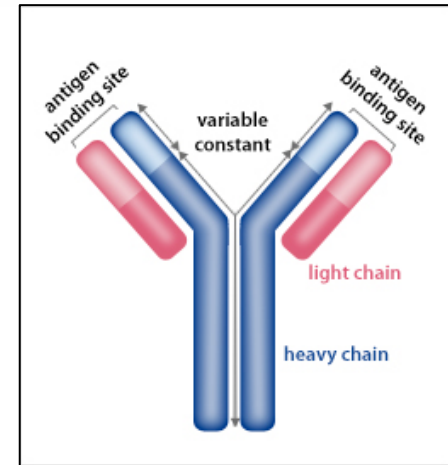
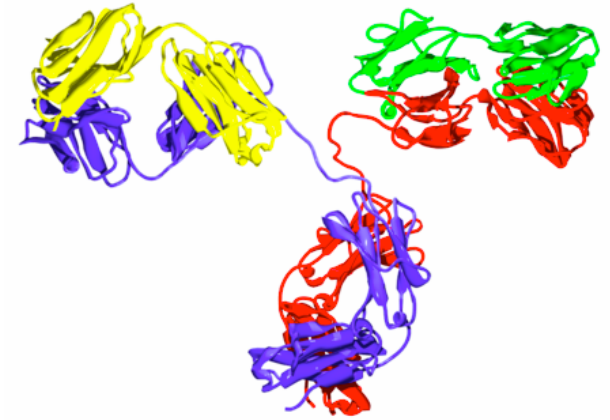
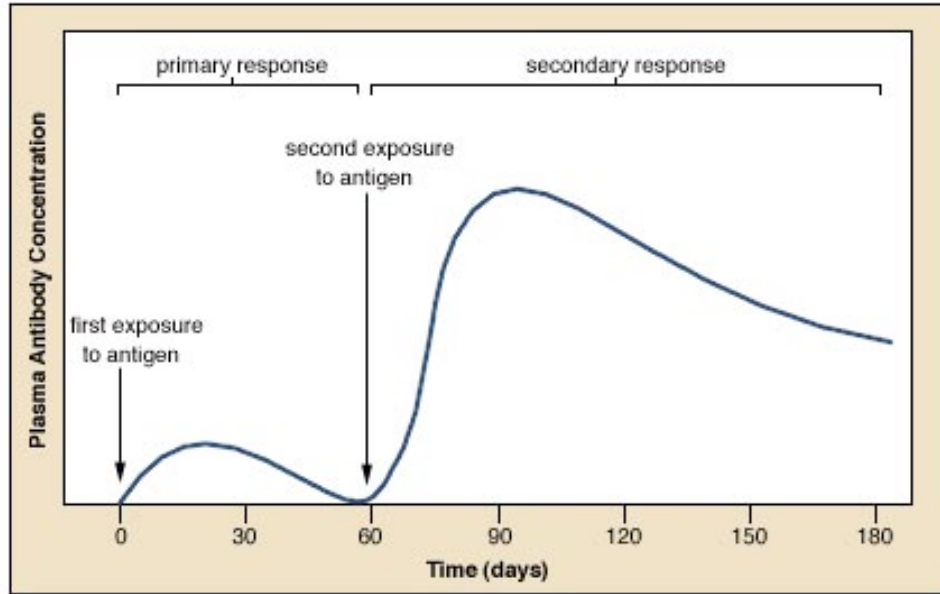
Hva vil jeg snakke om?

- Myelomatose og Myelomceller,
 - hvorfor er det så vanskelig å kurere kreftsykdommer som myelomatose?
- Immunterapi
 - CD38, Daratumumab
 - CAR-T celler
 - BiTE behandling

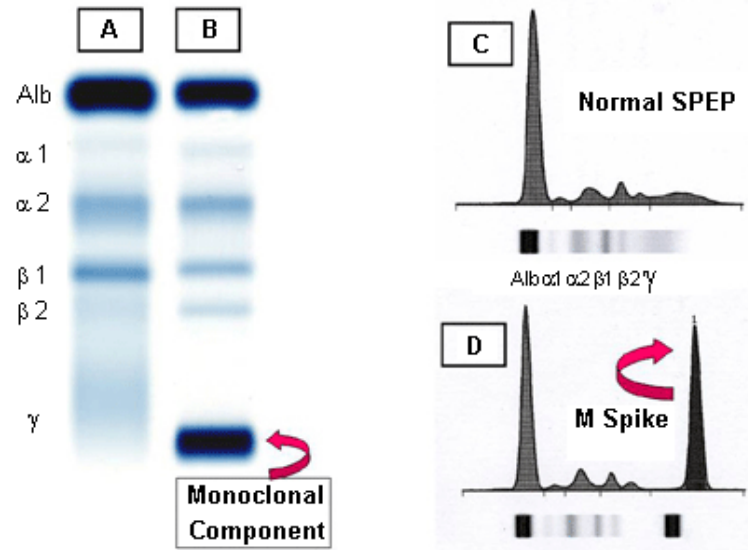
Hva er spesielt med myelomceller?

- Kreftcellene ved myelomatose er plasmaceller
- Plasmaceller lager antistoffer (immunglobuliner)
- Antistoffer lager vi for å beskytte oss mot infeksjoner
- Plasmaceller blir «lært opp» til å lage gode antistoffer i en lymfeknute
- Denne «opplæringa» av plasmaceller er risikofylt

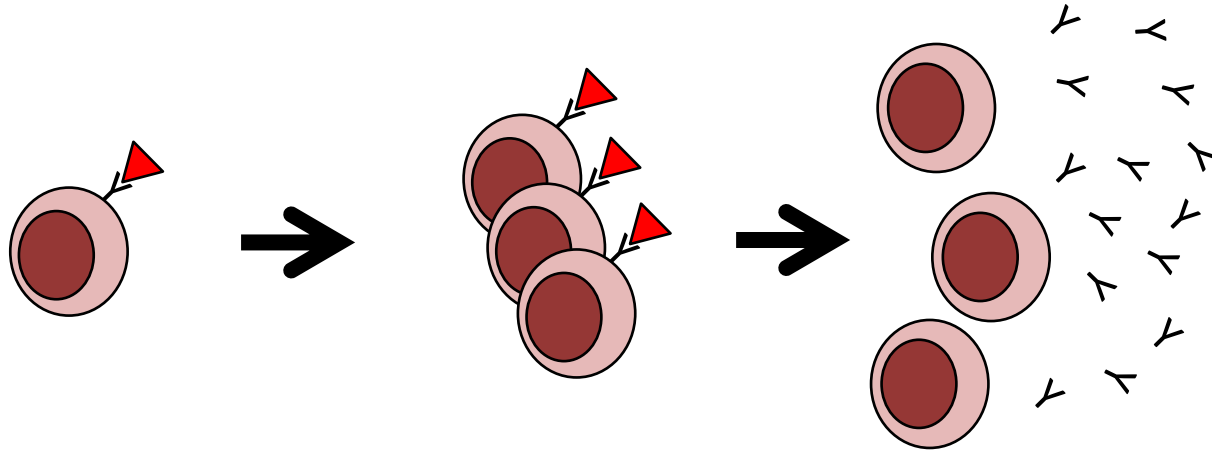
Ved f.eks vaksinasjon lager vi antistoffer,
- produksjonen avtar etter en stund



Ved myelomatose lager beinmargen nesten bare en type antistoff = M komponenten



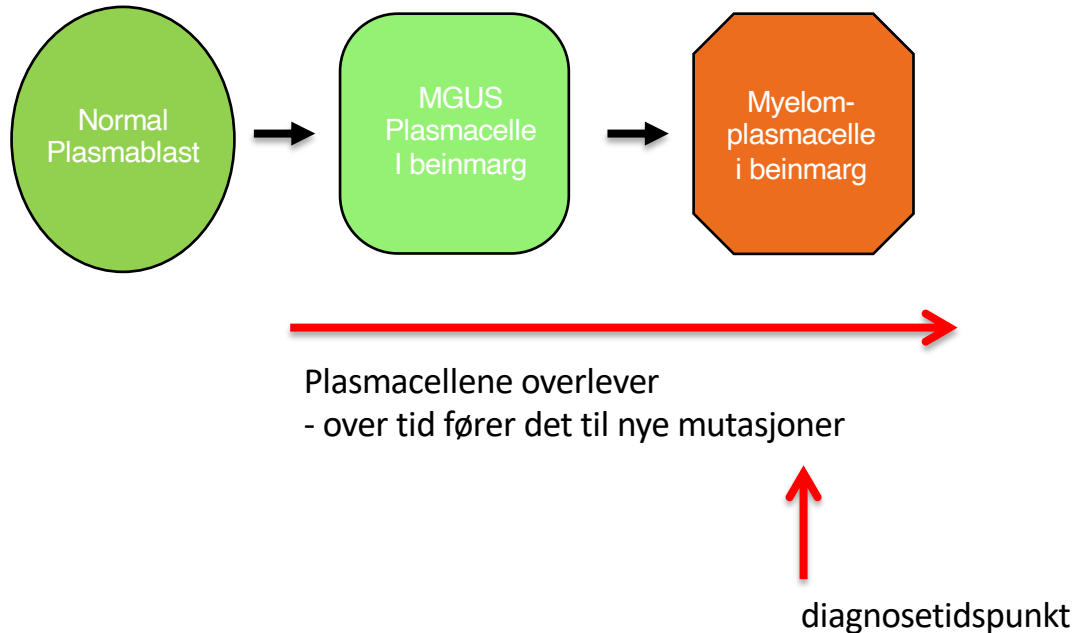
B-celler modnes til plasmaceller i lymfeknuter



Innebærer;

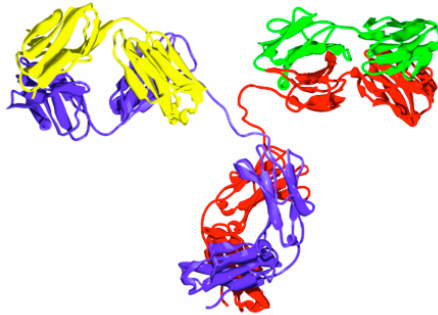
- Celledeling
- «Somatisk hypermutasjon»
- Immunglobulin klasse-sifte

Utvikling av myelomceller



MGUS – Monoklonal Gammopati av Uklar Betydning

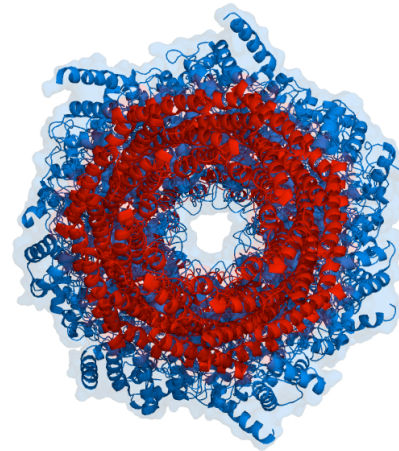
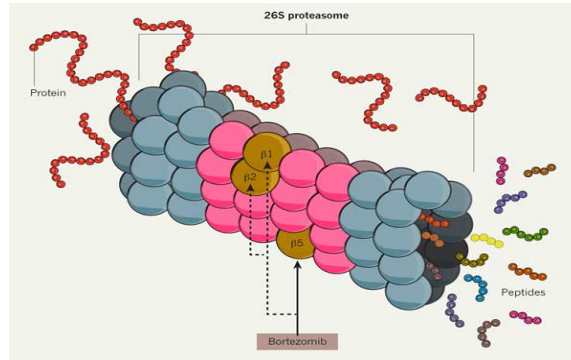
Hva er spesielt med myelomceller?



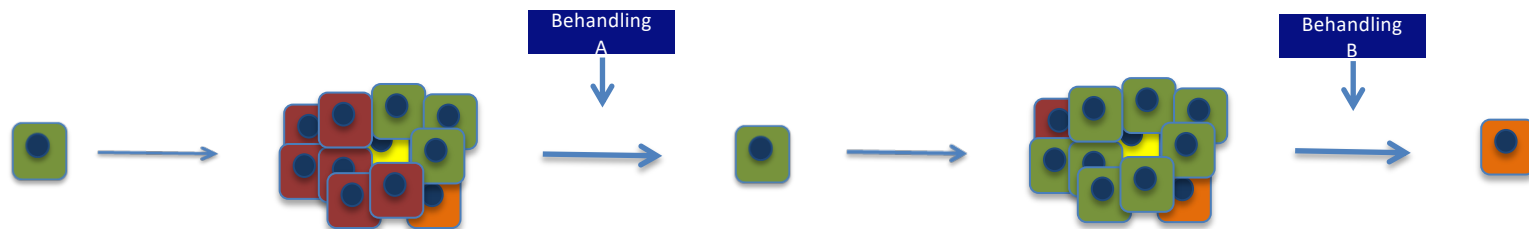
Konsekvenser av antistoff-produksjonen;

- Cellene sliter med feilproduksjon («vrakproduksjon»)
- Feilproduserte antistoffer må degraderes og byggsteinene resirkuleres

- Viktigst i plasmaceller er proteindegradering på proteasomer
- **I behandling av myelomatose har stoffer som hemmer nedbrytning av proteiner god effekt (Bortezomib/Velcade), Carfilzomib/Kyprolis)**

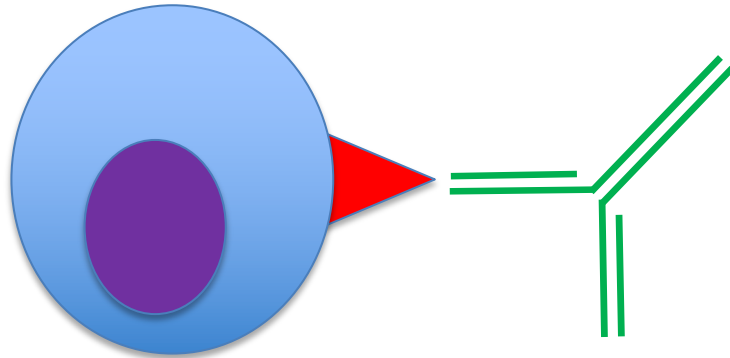


Noen utfordringer med kreftbehandling



- Kreftcellene er ulike
- Kreftcellene kan være ulike i ulike pasienter med same diagnose
- Behandlingen ved myelomatose består oftest av kombinasjoner av ulike stoffer

Hva er Daratumumab/Daralex?



Binding av antistoffet kan føre til;

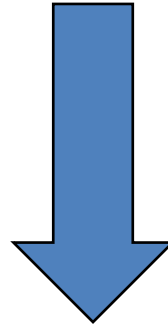
- **Komplement-mediert drap av kreftcella**
- **Celle-mediert drap av kreftcella**
- **Degradering av antigenet**

Vi har et immunsystem for å bekjempe infeksjoner (virus, bakterier, parasitter).

Immunsystemet gjør dette ved å gjenkjenne proteiner som det oppfatter som «fremmede»

Gener:

DNA

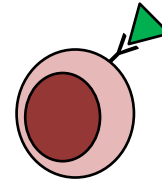
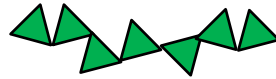


Protein

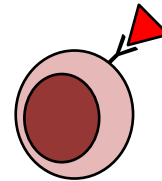
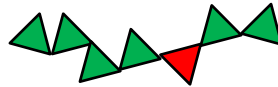
Mutasjoner i DNA (genetiske forandringer) fører til at proteinene også blir litt forandret og de kan oppfattes som «fremmede» av immunsystemet

Immunsystemet gjenkjenner fremmede proteiner ved at disse tas opp, degraderes, og biter av proteinene presenteres på overflata av celler.

Normalt protein

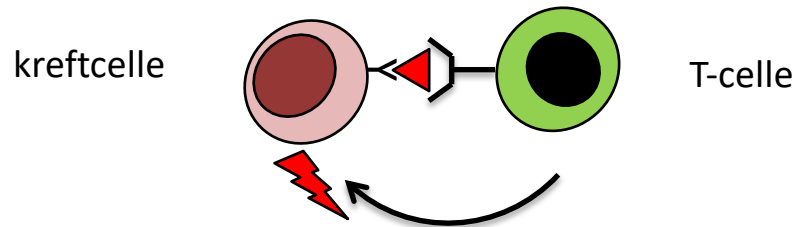


Protein fra kreftcelle

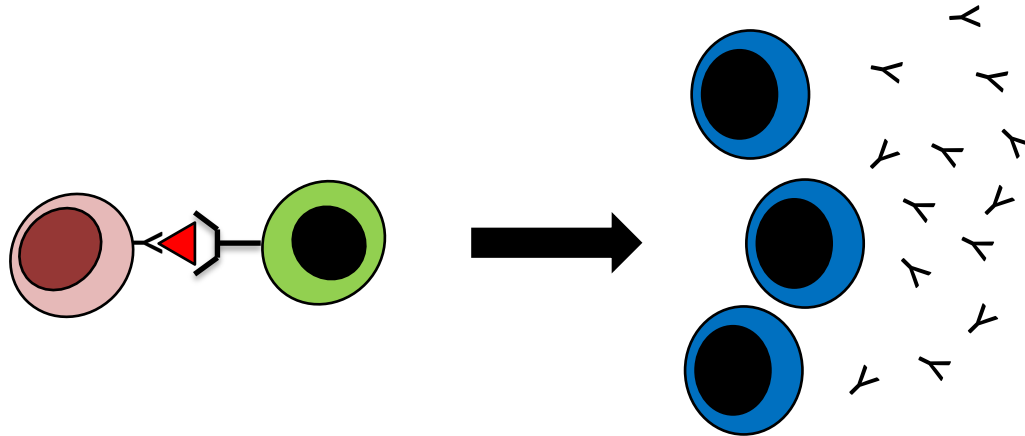


Når et fremmed proteinbit blir gjenkjent av en T-celle kan flere ting skje;

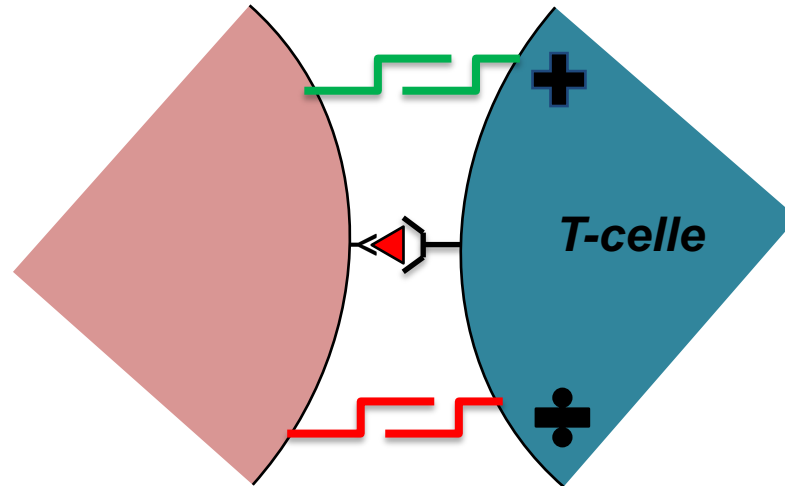
- 1. T-cella kan drepe cella som presenterer proteinbiten**



- 2. T-cella kan få plasmaceller til å produsere antistoff mot kreftcella. Antistoffene kan binde kreftcella og føre til at den blir drept på andre måter.**



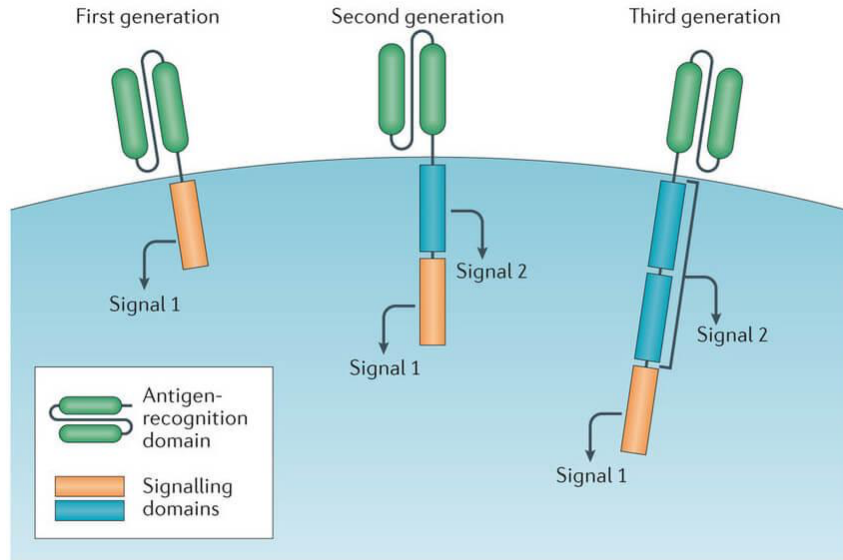
3. For at T-celler skal aktiveres er det ikke nok at den gjenkjenner en fremmed proteinbit, den trenger også andre stimuli. Slike stimuli kan både fremme, men og hemme, T-celle aktivering



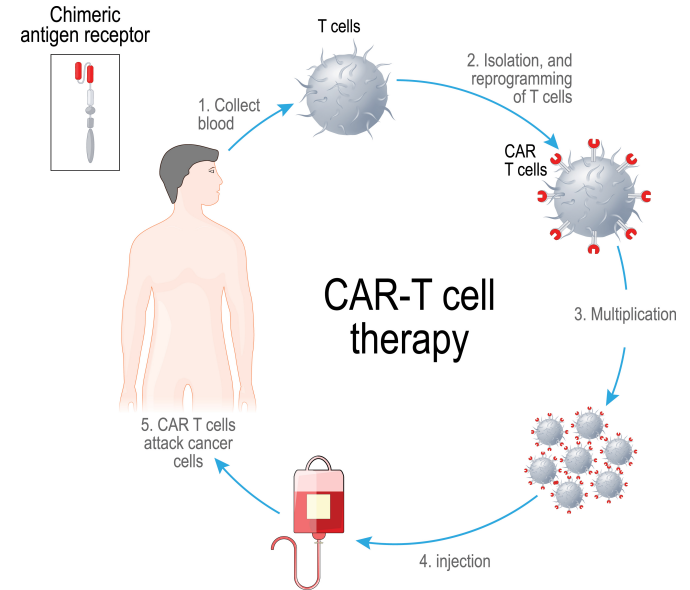
Ulike varianter av immunterapi:

- 1. Antistoff-behandling mot hemmende overflateproteiner på T-celler. Eksemper: anti-CTLA4 (Ipilimumab), anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)**
- 2. Antistoffbehandling mot hemmende overflateproteiner på kreftceller. Eksempel: anti PD-1L (Durvalumab)**
- 3. Behandling med T-celler som har en T-cellereseptor som gjenkjenner kreftceller, såkalt CAR-T behandling**

CAR T-cells (Kimære Antigen-Reseptor T-celler)



Nature Reviews | Clinical Oncology



Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

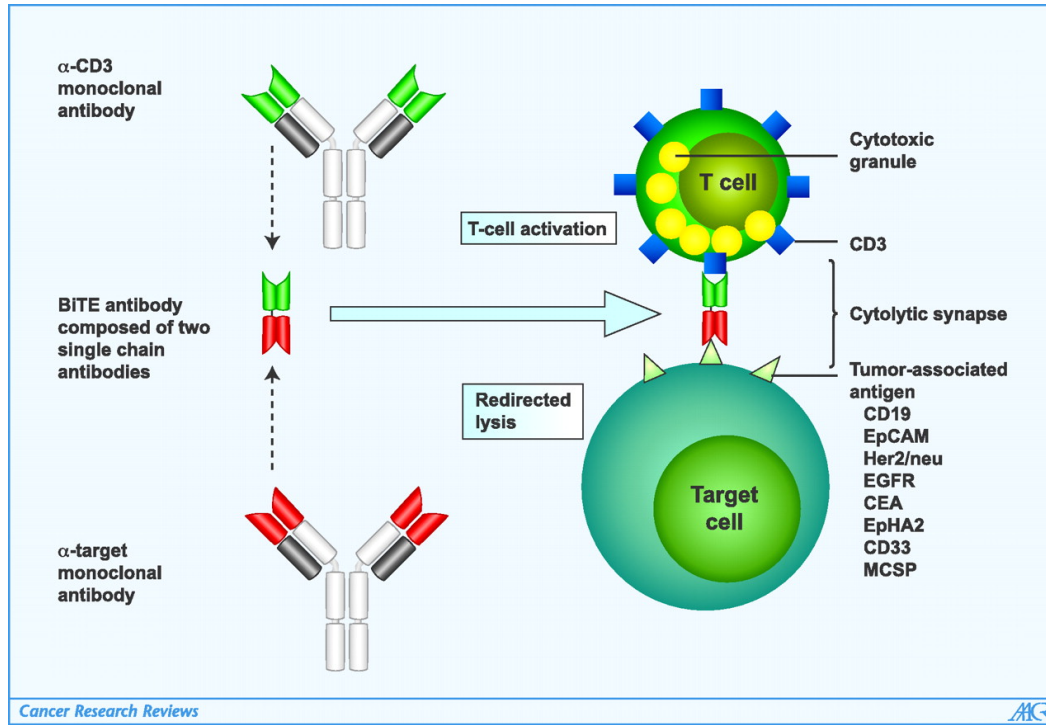
Noopur Raje, et al.

N ENGL J MED 380;18 NEJM.ORG MAY 2, 2019

The objective response rate was 85% (95% CI, 68.1 to 94.9), with 45% of the patients having a complete response (9%) or stringent complete response (36%) (Table 3). A dose-dependent ef-

The median duration of follow-up after bb2121 infusion was 11.3 months (range, 6.2 to 22.8). A total of 17 patients (52%) had disease progression, including 12 who had a response (among whom 6 had a complete response and

BiTEs; “BI-specific T-cell Engagers”



Fase I med BiTE
AMG420 (binder
BCMA og CD3)
Preliminære resutater
presentert på ASH 2018

prior therapies. Overall, 13 patients (31%) responded to the drug, with seven complete responses and six partial remissions; seven out of 10 patients (70%) treated at 400 µg/day exhibited a response. Sixteen patients (38%) developed cytokine release syndrome, with most cases classified as grade 1, and 12 patients (29%) developed infections related to treatment, with nine cases classified as grade 3 or higher.

Utfordringer med immunterapi

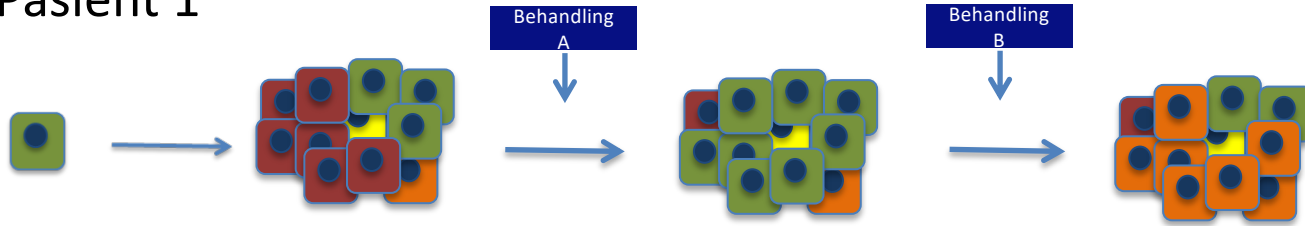
- **Både antistoffbehandling, CAR-T og BiTE behandling mot overflatemarkører på kreftceller krever at overflatemarkørene bare finnes på kreftcellene**
- **Antistoffbehandling mot T-cellene kan aktivere også andre T-celler enn de som responderer på kreftcellene**
- **Bivirkninger fordi det på kort tid drepes mange kreftceller**
- **Behandlingen er dyr og kan være komplisert**
- **Hvilke pasienter kan ha nytte av behandlingen?**



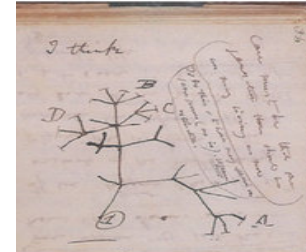
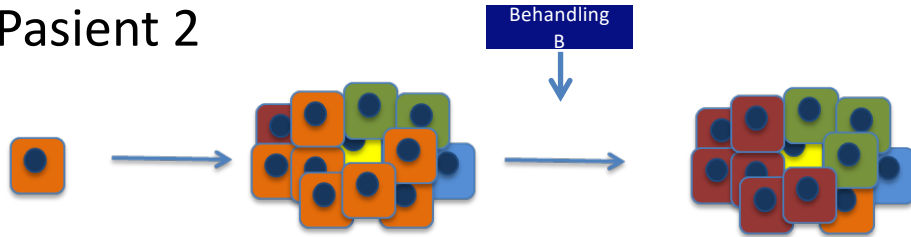
Takk for oppmerksomheten!

Utfordringer med målretta ("persontilpassa") kreftbehandling

Pasient 1



Pasient 2



En tredje utfordring ved måleretta kreftbehandling

