

«*Immunterapi*»

- *Kreftutvikling*
- *Myelomatose*
- *Immunterapi*

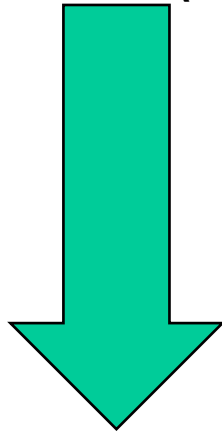
Anders Sundan

Senter for myelomforskning

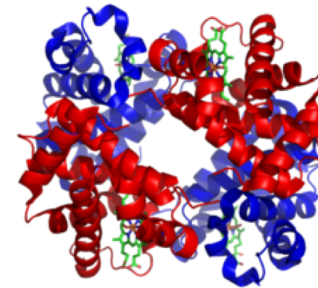
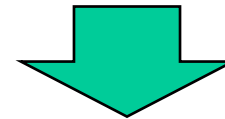
Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU

Kreft er genetiske sykdommer i den forstand at det alltid er genetiske forandringer (mutasjoner) i kreftcellene

Gener: DNA (basene A,C,G,T)



Protein (amino syrer)



Mutasjoner fører til at proteinene får andre egenskaper eller blir produsert i feil mengde på feil sted til feil tid

- ***Ved “DNA sekvensering” kan vi lese av rekkefølgen av basene A, C, G, T i DNA, og derved finne hva som skiller kreftceller fra normale celler.***
- ***Et av de største gjennombruddene i moderne kreftbehandling basert på dette er behandling av KML (Kronisk Myelogen Leukemi) med hemmere av abl-kinasen med Imatinib/Gleevec.***
- ***Men,..***
- ***KML skiller seg fra de fleste andre kreftsykdommer ved at ved KML er det nok med en mutasjon i kreftcellene for at de normale cellene skal bli til kreftceller.***

Myelomatose ("beinmargskreft")

- ***Kreftcellene ved myelomatose er plasmaceller***
- ***Disse plasmacellene fins vanligvis i beinmargen***
- ***Plasmaceller lager antistoffer (immunglobuliner)***
- ***for å beskytte oss mot infeksjoner***
- ***Plasmaceller blir «lært opp» til å lage gode***
- ***antistoffer i en lymfeknute***
- ***Denne «opplæringa» av plasmaceller er risikofyllt***

Utvikling av myelomatose



Plasmacellene overlever
- over tid fører det til nye mutasjoner

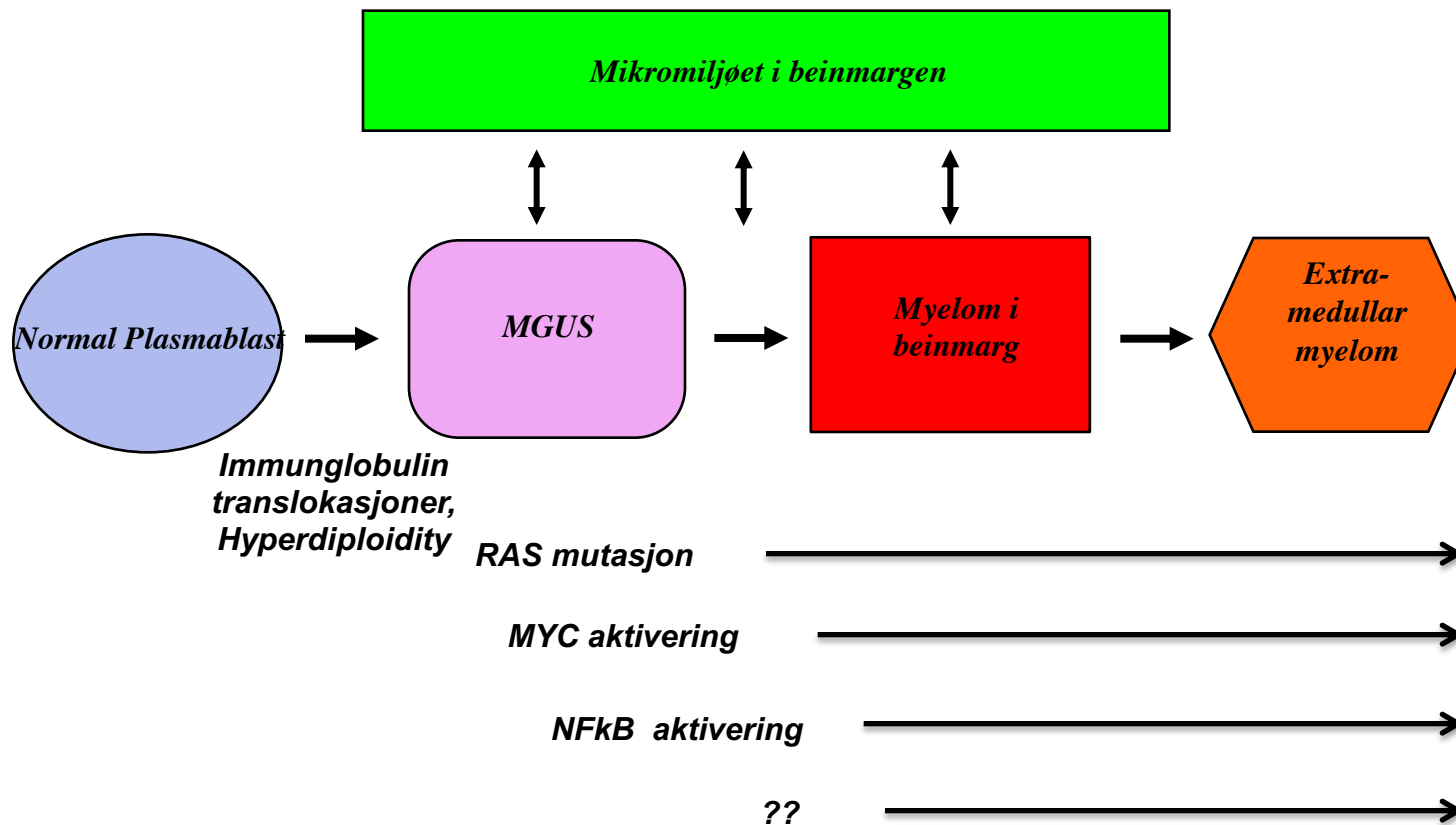
Ved myelomatose overlever (en klon) med antistoffproduserende celler uendelig lenge

diagnosetidspunkt

MGUS – Monoklonal Gammopati av Uklar Betydning

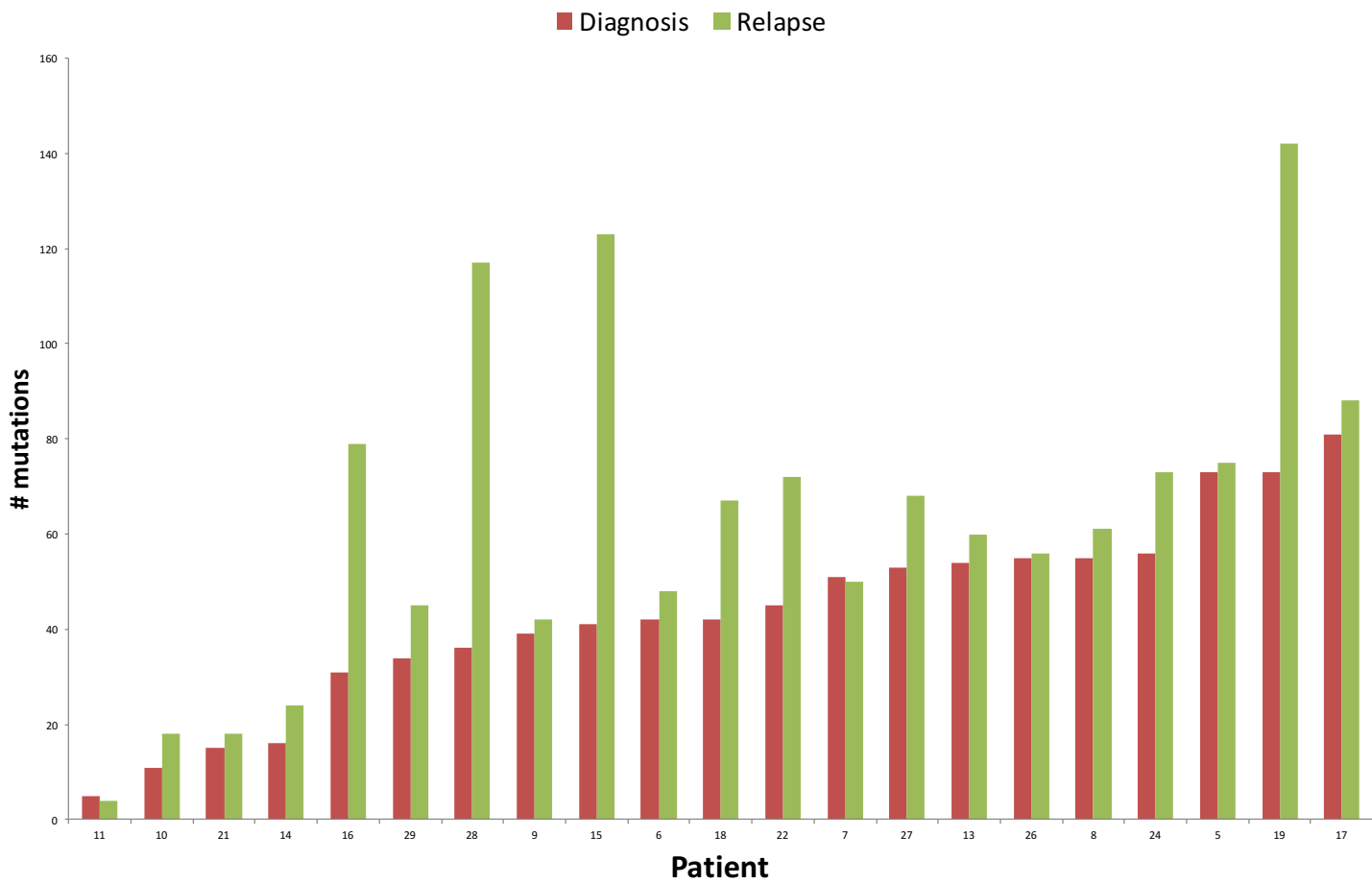
“Opplæring” av plasmaceller som foregår i lymfeknuter omfatter 3 potensielt risikofylte prosesser;

- Immunglobulin klasseskifte, opprinnelig er alle immunglobuliner IgM, men det skifter til IgG, IgD, osv.***
- Mutasjoner i immunoglobulin-genene (“somatisk hypermutasjon”) for at antistoffene skal binde bedre.***
- Celledeling av den klonen av plasmaceller som lager det “riktige” antistoffet***



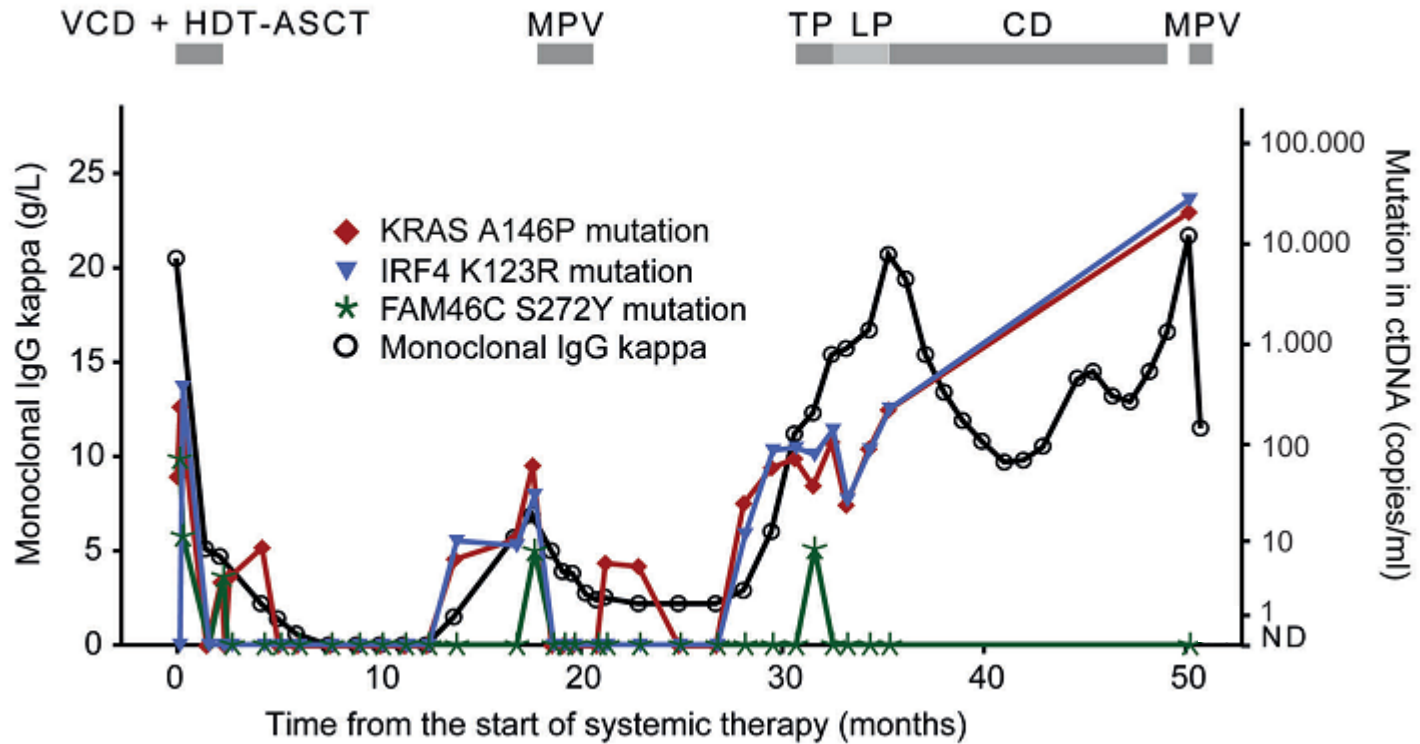
Sekvensering tyder på at det er av størrelsesorden 100 ulike mutasjoner i myelomceller ved diagnosetidspunkt. Hver pasient vil ha myelomcelle-kloner som er unike.

Hvilke mutasjoner er viktige?

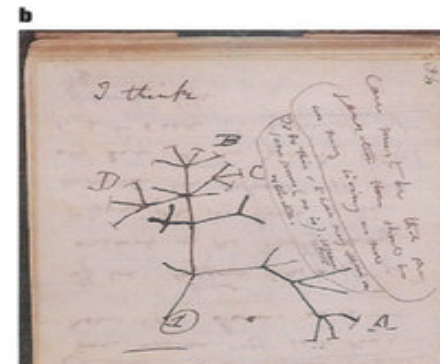
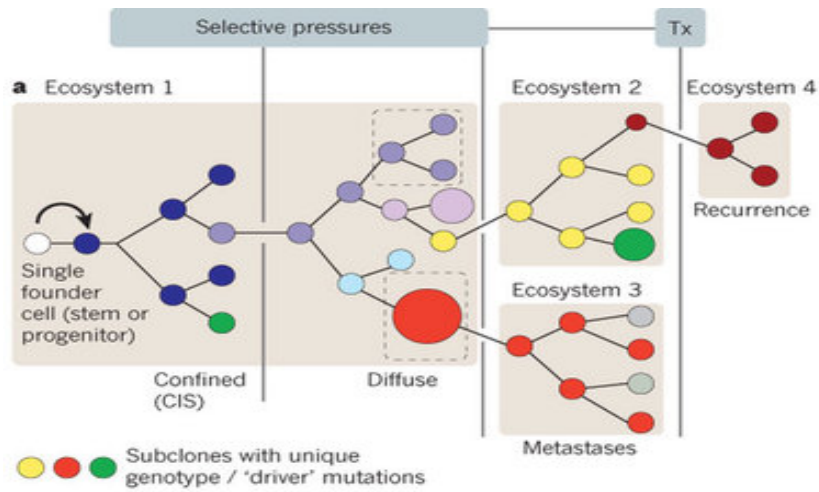


(K. Misund et al., in prep)

A Patient 4



(Rustad, EH et al., Hematologica 2017)

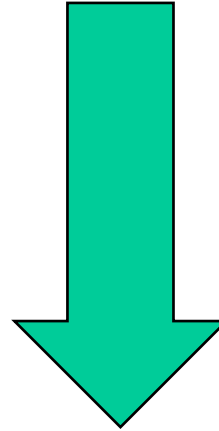


Immunterapi

- ***Vi har et immunsystem for å bekjempe infeksjoner (virus, bakterier, parasitter).***
- ***Immunsystemet gjør dette ved å gjenkjenne proteiner som det oppfatter som «fremmede»***
- ***Det er gode holdepunkter for at immunsystemet også kan beskytte mot kreftutvikling***

Gener:

DNA

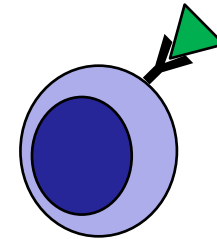
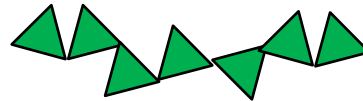


Protein

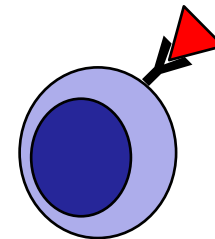
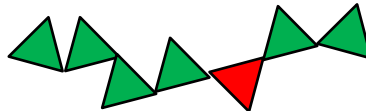
Mutasjoner fører til at proteinene forandres og kan oppfattes som «fremmede» av immunsystemet

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

Normalt protein

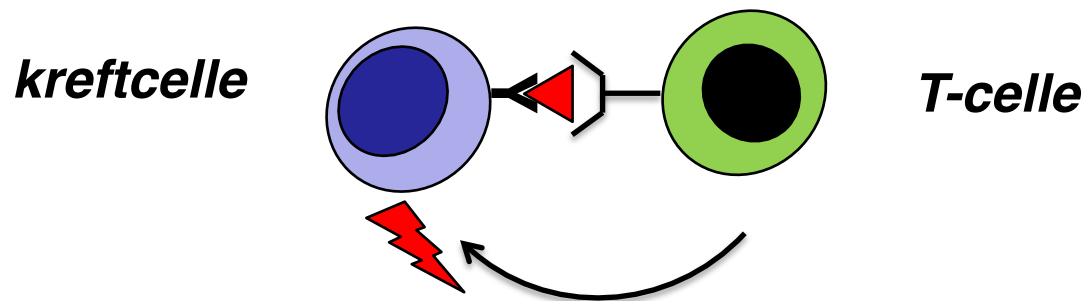


Protein fra kreftcelle

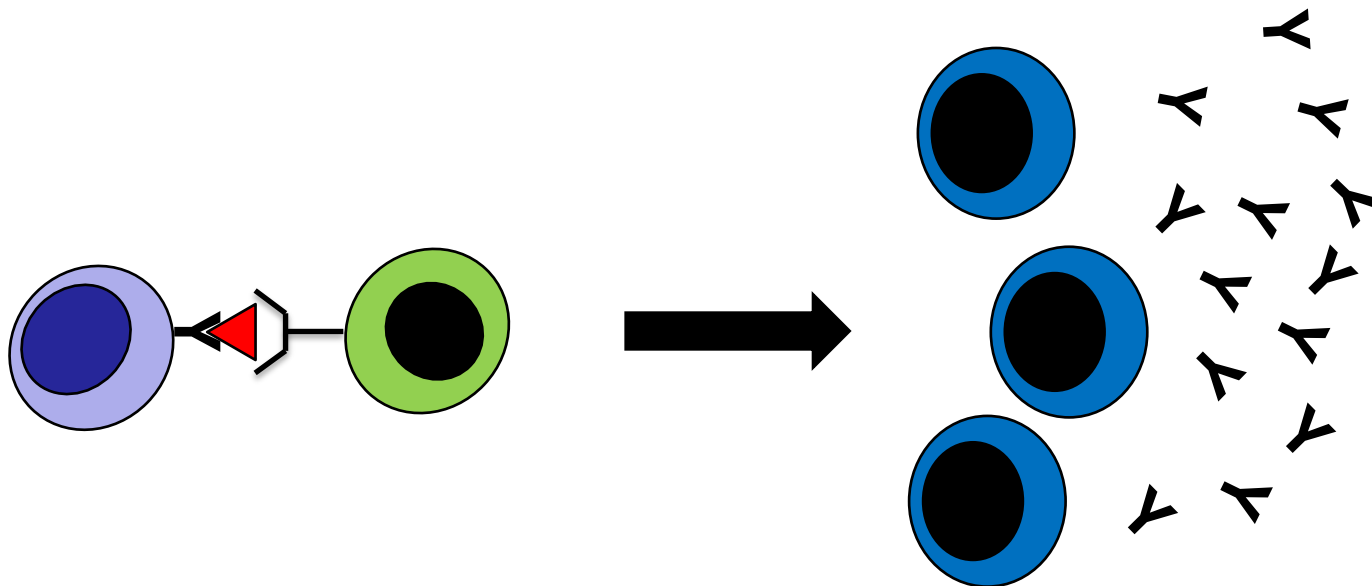


Når et fremmed proteinbit blir gjenkjent av en T-celle kan flere ting skje;

1. T-cella kan drepe cella som presenterer proteinbiten

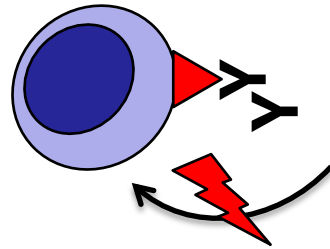


2. T-cella kan få plasmaceller til å produsere antistoff mot kreftcella. Antistoffene kan binde kreftcella og føre til at den blir drept av andre celler.

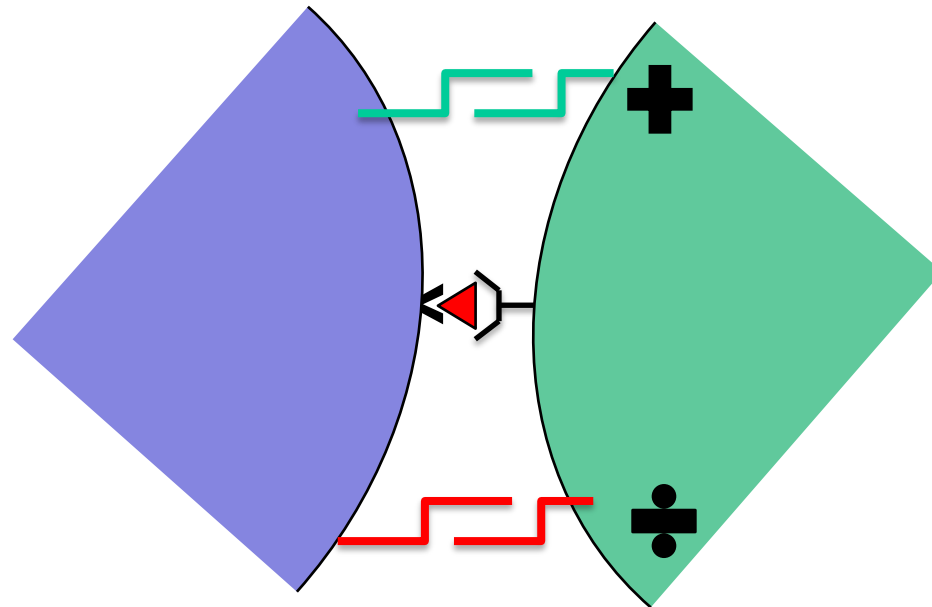


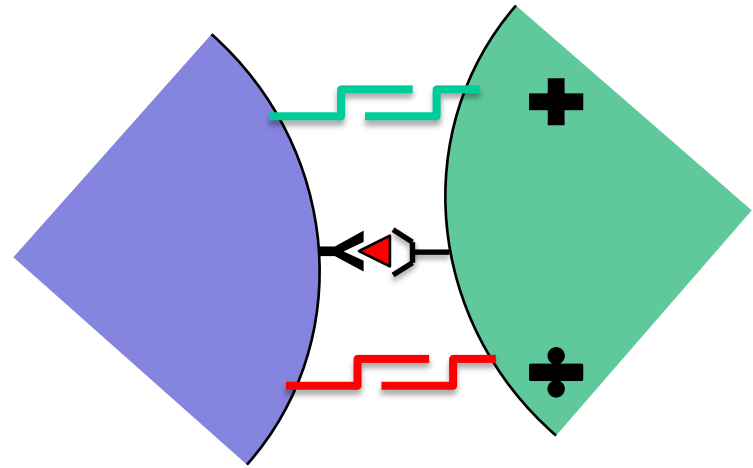
***En type immunterapi;
Drap av kreftceller etter binding av antistoff
(Daratumumab/Darzalex, Rituximab, Herceptin)***

- ***Komplement-mediert drap***
- ***Celle-mediert drap***
- ***Hemming av antigen-aktivitet***



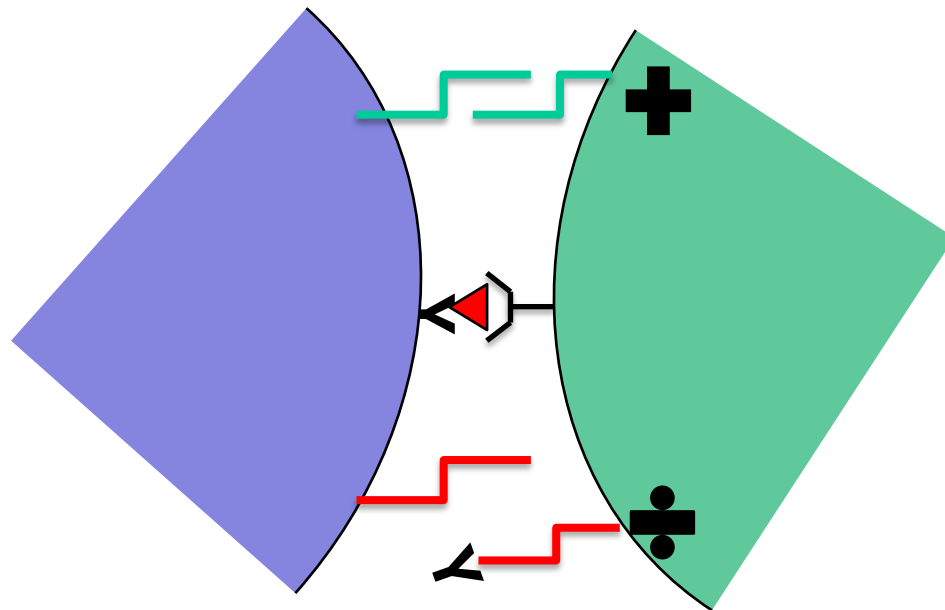
3. For at T-celler skal aktiveres er det ikke nok at den gjenkjenner en fremmed proteinbit, den trenger også andre stimuli. Slike stimuli kan både fremme og hemme T-celle aktivering



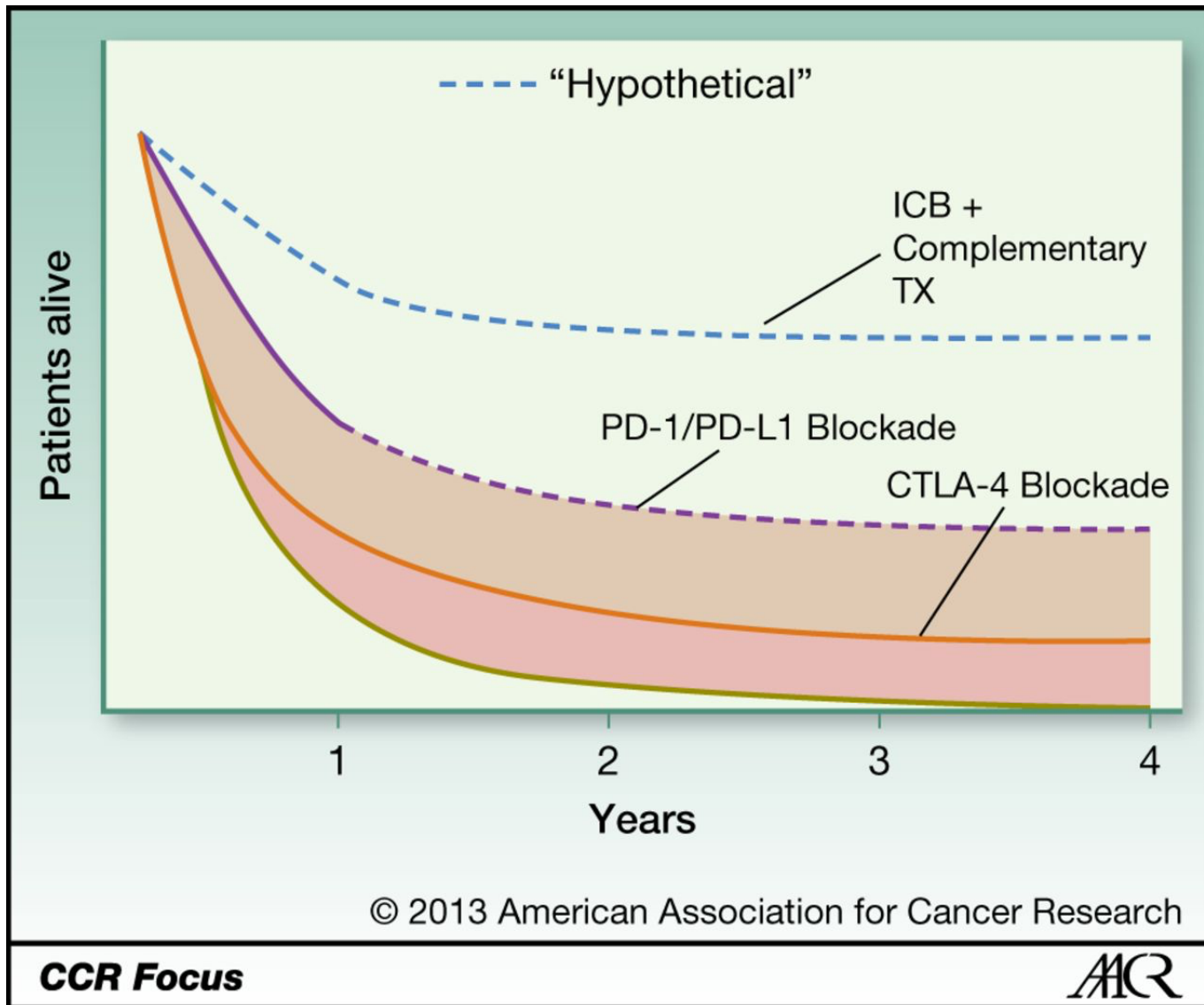


Eksempel nr. 2 på immunterapi;

- ***Antistoffer som aktiverer immunforsvaret mot kreftcellene ved at de hindrer hemmingen av T-celler. (Anti-CTLA4, -PD1/PD1L)***

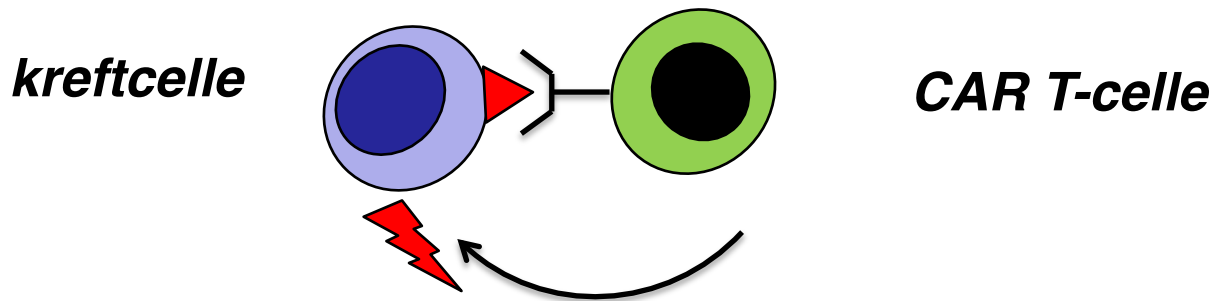


Hvorfor snakker alle om immunterapi?



CAR T celle-mediert drap av kreftceller

Modifiserer pasientens egne T celler med en kunstig T celle reseptor (CAR – Chimeric Antigen Reseptor) som binder antigen som er spesifikt for kreftcellene.



Hvorfor virker immunterapi ved noen kreftsykdommer og på noen kreftpasienter men ikke på andre?

Finnes det markører for når det virker og ikke virker?

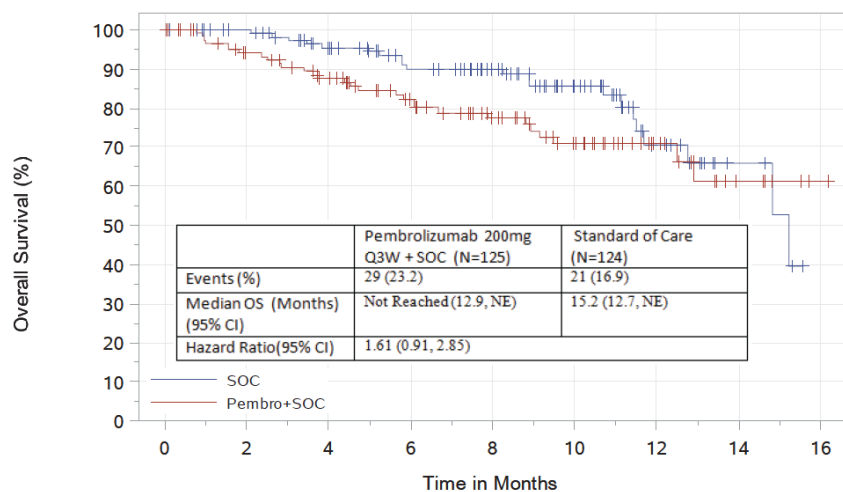
Hypoteser;

- ***Immunterapi virker på svulster med mange mutasjoner***
- ***Immunterapi virker ved svulster med mange T-celler***

«Checkpoint» terapi ved myelomatose?

KEYNOTE-183

Phase 3: Randomized controlled trial pomalidomide and low-dose dexametasoner with or without pembrolizumab. Relapsed refractory MM.
249 patients in evaluation. Median follow up 8,1 months
29 deaths vs 21 deaths

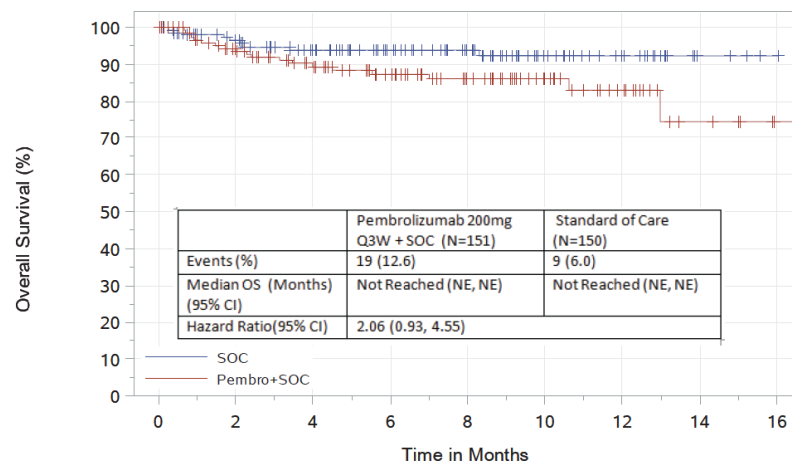


Number of Subjects at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
SOC	124	115	99	83	67	42	18	6	0
Pembro+SOC	125	105	91	73	53	37	18	7	1

KEYNOTE-185

Phase 3: Randomized controlled trial lenalidomide and low-dose dexamethasone with or without pembrolizumab in patients with newly diagnosed patients with multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.
301 patients, median follow up 6,6 months.
19 deaths versus 9 deaths



Number of Subjects at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
SOC	150	124	102	82	56	31	19	5	1
Pembro+SOC	151	122	100	79	58	32	20	7	2

Utfordringer og bivirkninger med immunterapi

- ***Vi forstår ikke hvordan immunsystemet virker***
- ***Antistoffbehandling mot T-cellene kan aktivere også andre T-celler enn de som responderer på kreftcellene***
- ***Både antistoffbehandling og CAR-T behandling mot overflatemarkører på kreftceller krever at overflatemarkørene bare finnes på kreftcellene***
- ***Bivirkninger fordi det på kort tid drepes mange kreftceller, «cytokine release syndrome»***
- ***Kostnad på behandling***
- ***Markører for suksessfull immunterapi, spesielt for «immune checkpoint terapi» ?***
- ***Hvor går veien videre ved myelomatose?***

An aerial photograph of the NTNU campus in Trondheim, Norway. The image shows a dense cluster of modern and traditional buildings, interspersed with green spaces and trees. A river is visible in the upper left, and a road with traffic is in the lower left. The overall scene is bright and clear, suggesting a sunny day.

Takk for oppmerksomheten!
anders.sundan@ntnu.no

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

