

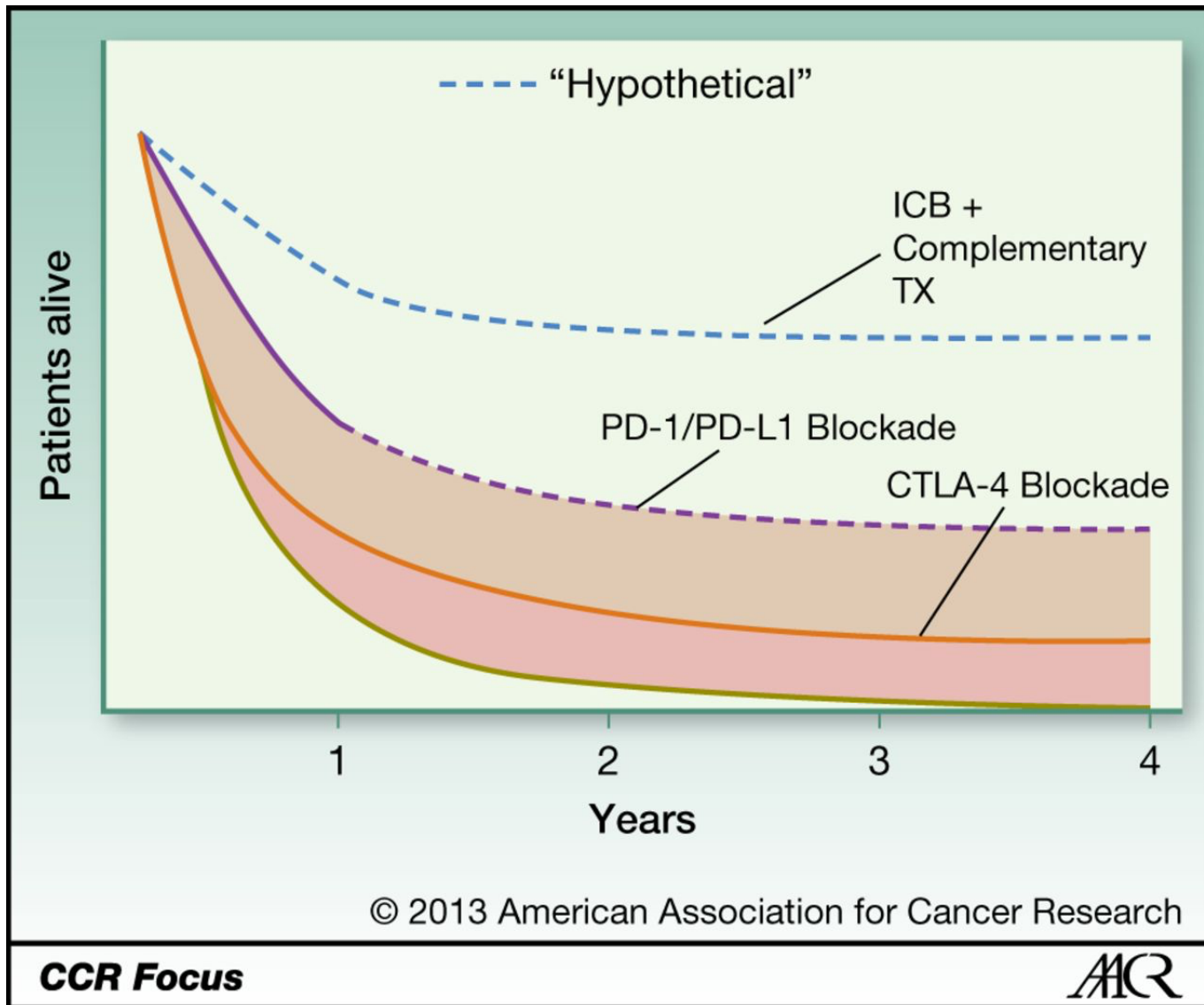
Hva er Immunterapi?

*Anders Sundan
Senter for myelomforskning,
NTNU*

3 typer immunterapi;

- ***Antistoffer som aktiverer immunforsvaret mot kreftcellene. (Anti-CTLA4, -PD1/PD1L)***
- ***Antistoffer som binder kreftceller og som fører til at kreftceller drepes (Anti-CD38, Daratumumab)***
- ***T celler retta mot antigener på kreftcellene (CAR T celler) (CD19 CAR T celler)***

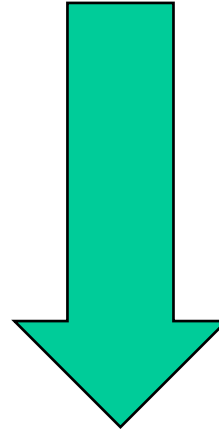
Hvorfor snakker alle om immunterapi?



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

Gener:

DNA



Protein

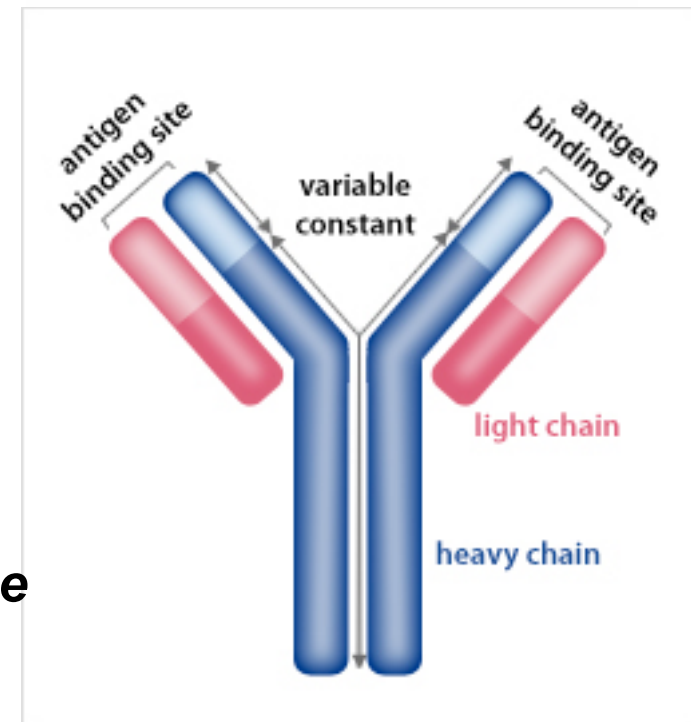
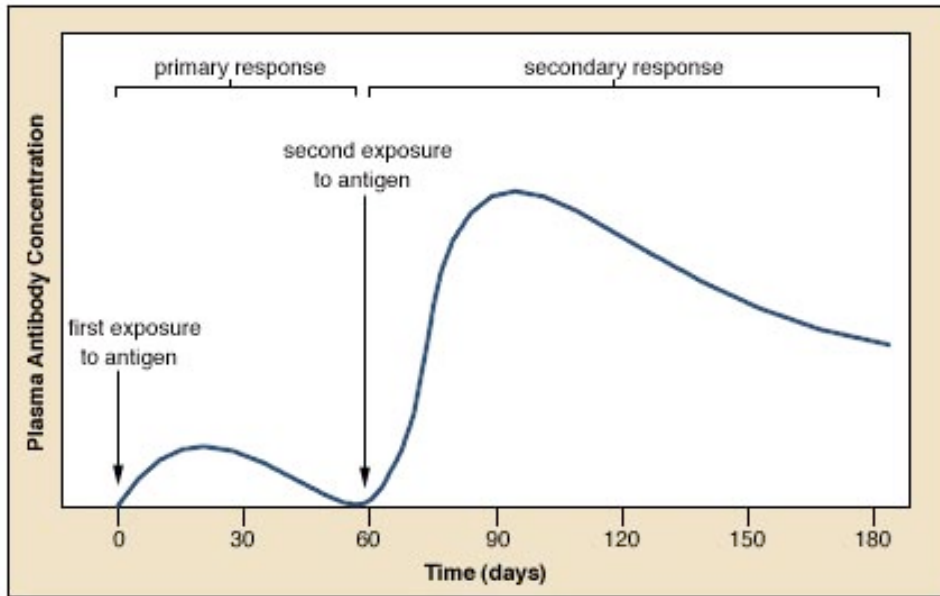
Mutasjoner fører til at proteinene får andre egenskaper eller blir produsert på feil sted til feil tid

Det er gode holdepunkter for at immunsystemet beskytter mot kreftutvikling.

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

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

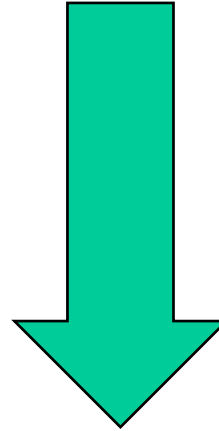
**Ved f.eks vaksinasjon lager vi antistoffer,
- produksjonen avtar etter en stund**



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

Gener:

DNA

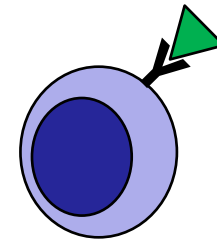
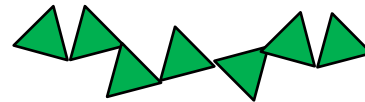


Protein

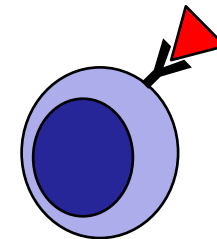
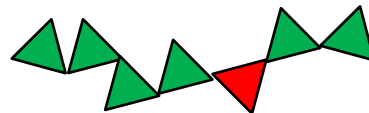
Mutasjoner fører til at proteinene forandres og kan oppfattes som «fremmede» av immunsystemet

Immunsystemet gjenkjenner fremmede proteiner ved at disse degraderes, og biter av proteinene presenteres for T-celler på overflata av kreftceller eller spesielle antigen-presenterende celler.

Normalt protein

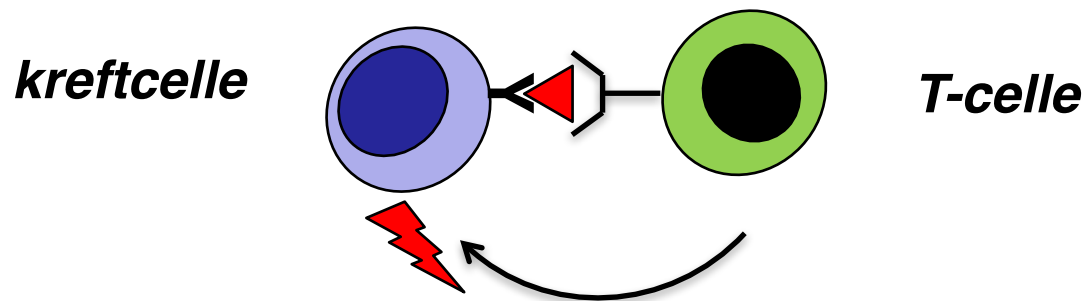


Protein fra kreftcelle

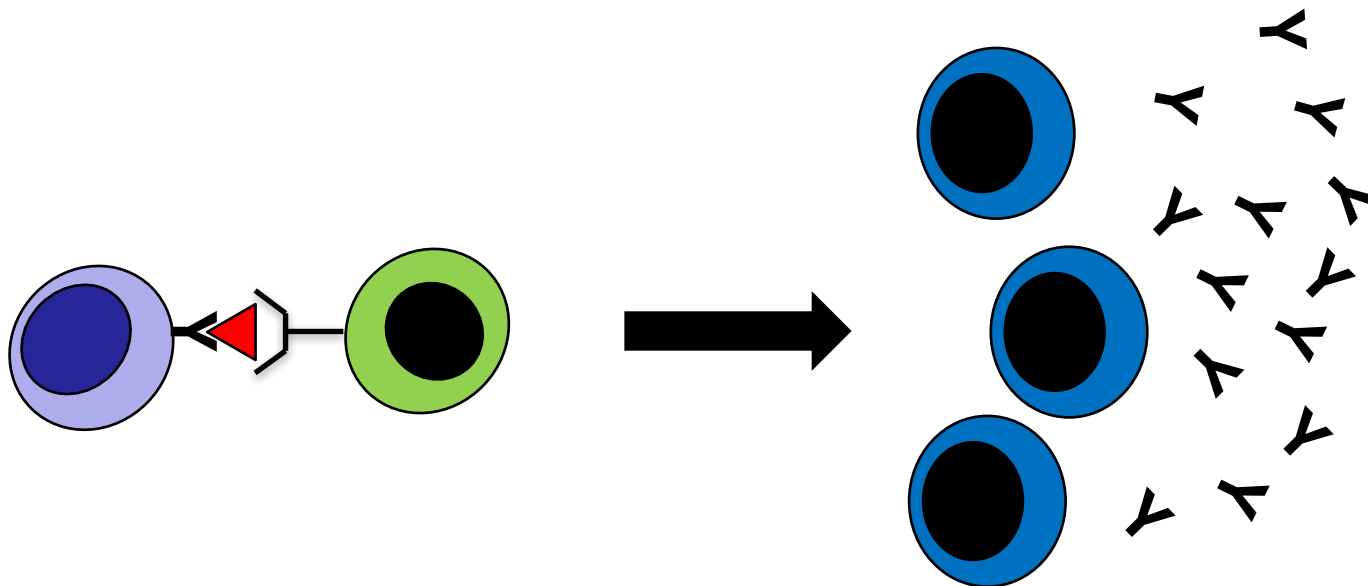


Når et fremmed proteinbit blir gjenkjent av en T-celle kan flere ting skje;

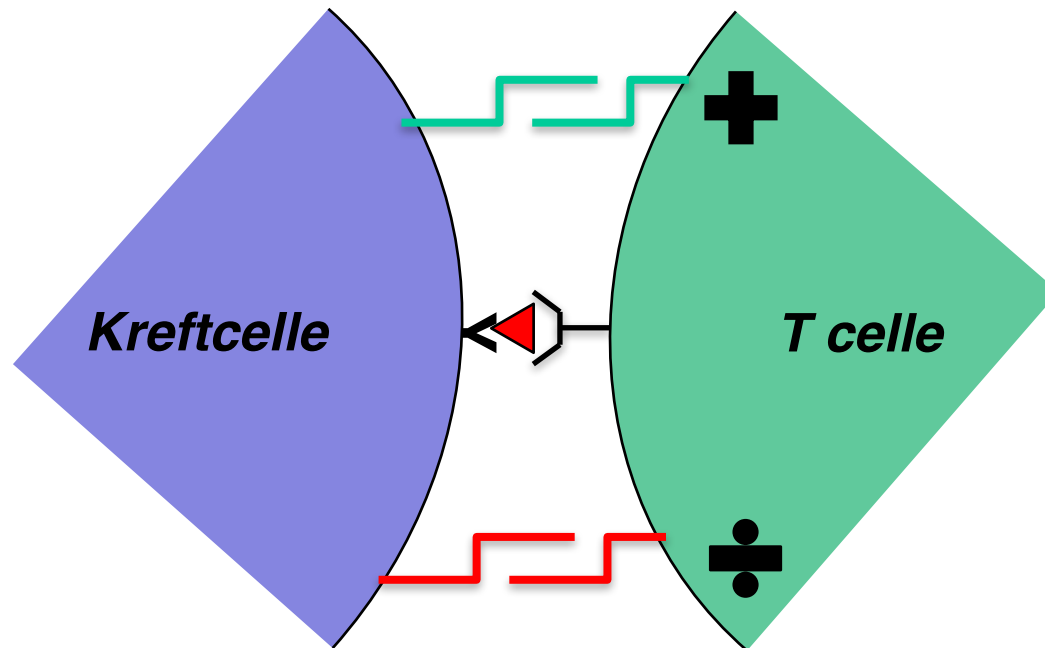
1. T-cella kan drepe cella som presenterer proteinbiten

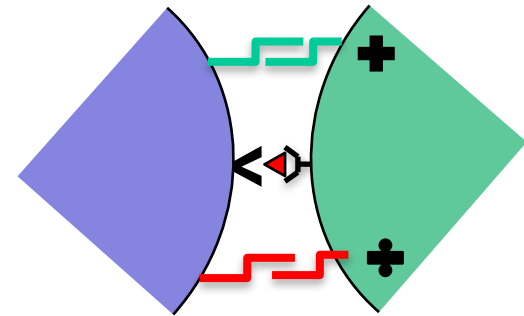


2. T-cella kan få plasmaceller til å produsere antistoff mot kreftcella. Antistoffene kan binde kreftcella og føre til at den blir drept av andre celler.



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



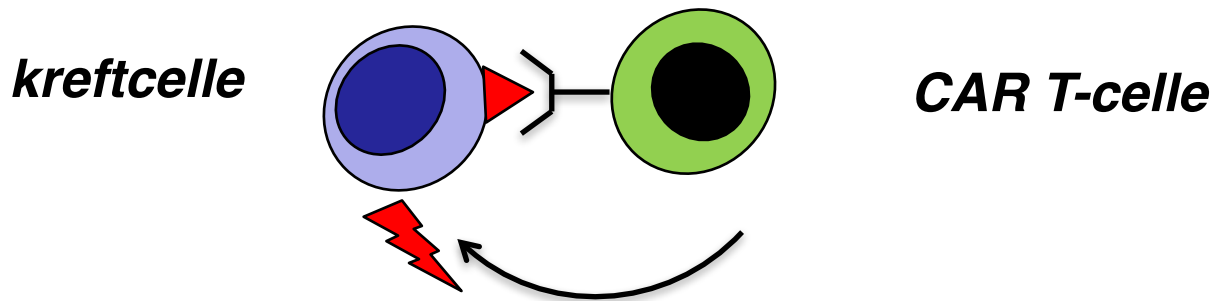


Ulike typer immunterapi:

- 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 kreftseller, såkalt CAR-T behandling***
- 4. Antistoff-behandling mot overflatemarkører på kreftceller. Eksempel: anti-CD38 (Daratumumab), anti-HER2 (Herceptin)***

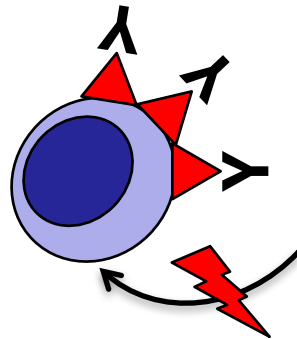
CAR T celle-mediert drap av kreftceller

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



Drap av krefceller etter binding av antistoff (Daratumumab/Darzalex, Herceptin)

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

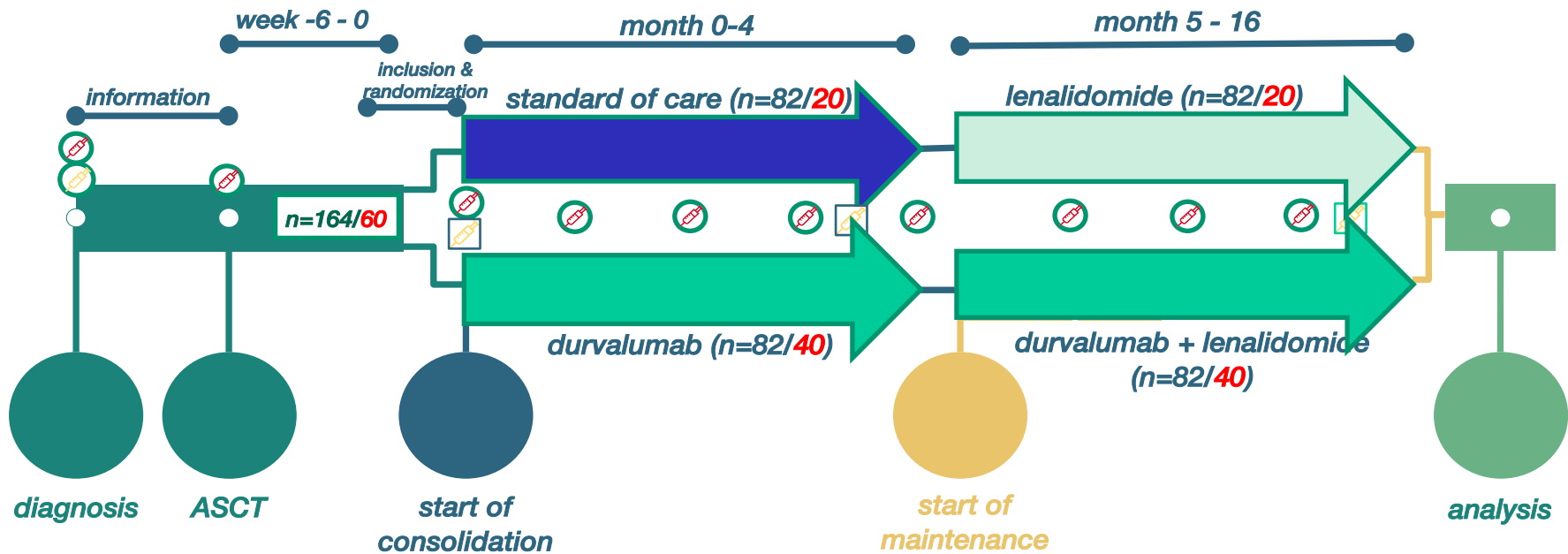


Utfordringer og bivirkninger med immunterapi

- ***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***
- ***Kostnad på behandling***
- ***Markører for suksessfull immunterapi?***

***Hvorfor virker immunterapi på noen kreftpasienter
men ikke på andre?***

Finnes det markører for når det virker og ikke virker?

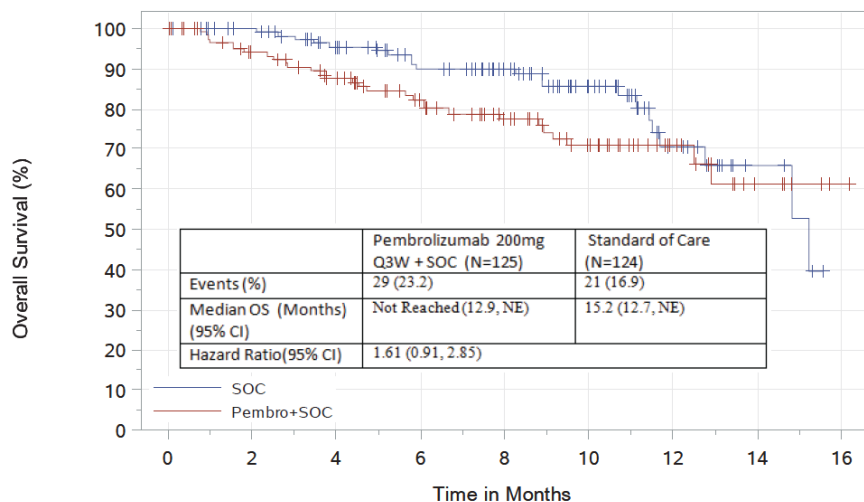


- Bone marrow aspirate from all patients
 - Blood sample from all patients
 - Bone marrow aspirate from patients in translational part of study only
- ASCT – High dose therapy with autologous stem cell support

TANKEVEKKERE

KEYNOTE-183

Pembrolizumab + pomalidomide and dexametason
249 pasienter
29 dødsfall vs 21 dødsfall

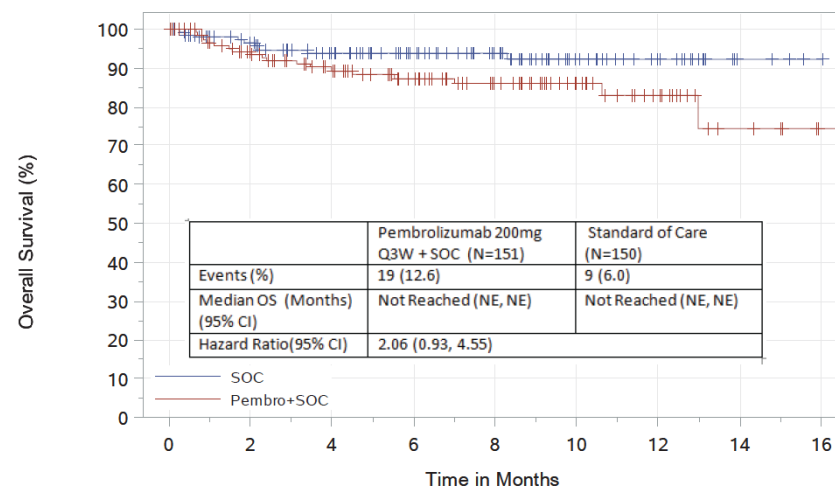


Number of Subjects at Risk

	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

Pembrolizumab + lenalidomide og dexamethasone
301 patients,
19 dødsfall versus 9 dødsfall



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



Takk for oppmerksomheten!