



FORFATTER:
ANNE SPURKLAND,
INSTITUTT FOR MEDISINSKE BASALFAG, UNIVERSITETET I OSLO
E-post: anne.spurkland@medisin.uio.no

NOBELPRISEN I MEDISIN:

Immunterapi

For nesten 30 år siden oppdaget legene og basalforskerne James Allison (70) og Tasuku Honjo (76), uavhengig av hverandre, hvordan pasientens eget immunforsvar kan hjelpes til å drepe kreftceller. I år får de Nobelprisen i medisin og fysiologi. Denne artikkelen er delvis basert på i boken *Immun. Kroppens evige kamp for å overleve, og spesielt kapittelet «Leve med kreft»*. Deler av teksten er tidligere publisert i *Aftenposten Viten*.

De siste seks årene har det vært mange oppslag i norske aviser om den nye kreftmedisinen som James Allison og Tasuku Honjo får Nobelprisen for. Behandlingen får pasientenes egne T-celler til å angripe kreftcellene, og kalles også immunterapi. Prinsippet for hvordan behandlingen virker blir kalt «sjekkpunkthemming». Behandlingen virker bare hos de pasientene der T-cellene allerede har oppdaget kreften, men hos slike pasienter har medisinen hatt god, ja noen ganger nærmest mirakuløs virkning. I mars 2013 sa daværende helse og omsorgsminister Støre ja til bruk av kreftmedisinen som har gitt nytt håp til mange kreftpasienter verden over. Årets Nobelpris bygger på en rekke grunnleggende oppdagelser innen immunologi, der flere tidligere har blitt belønnet med Nobelprisen (se faktaboks).



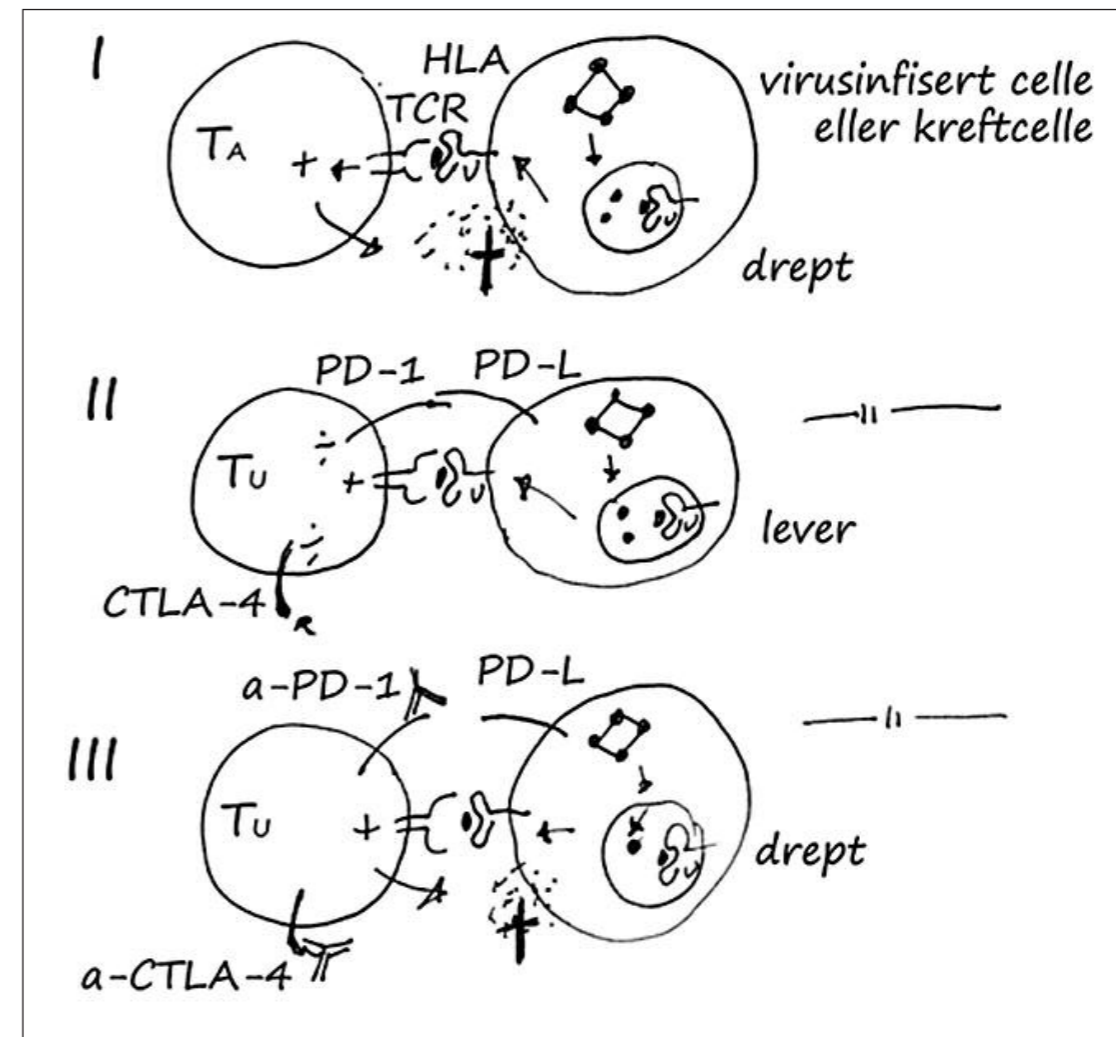
James Allison.

Immunterapien Allison og Honjo belønnes for er basert på bruk av monoklonalt antistoff som medisin. Antistoffer produseres av B-celler, og er et av kroppens viktigste forsvarstoffer. Nesten helt fra oppdagelsen av antistoffer på slutten av 1800-tallet og til etter annen verdenskrig da antibiotika overtok, ble antistoffer i form av antiserum også brukt som

behandling mot utvalgte infeksjonssykdommer. De siste 10-15 årene har det kommet stadig flere medisiner som baserer seg på antistoffenes evne til selektivt å binde til ett bestemt molekyl. Allison og Honjos immunterapi er rettet mot molekyler som bremser T-cellers aktivitet.

T-celler er helt avgjørende for at vårt immunforsvar kan tilpasse seg det miljøet vi lever i. T-celler er en undergruppe av lymfocytter (en type hvite blodlegemer) som utvikles i thymus (eller på norsk brisselen) derav navnet. I utgangspunktet har vi svært få T-celler av hver enkelt type. Når behovet oppstår vil normalt de T-cellene vi trenger akkurat da, til å drepe virusinfiserte celler eller kreftceller, bli aktivert, dele seg og bli mange.

Som ung var Allison interessert i hvordan T-celler blir regulert. Honjo på sin side var opprinnelig interessert hvordan antistoffer dannes.



Årets Nobelpris i medisin i et nøtteskall: I: En aktivert T-celle får aktiverende signaler via sin TCR når den er bundet til HLA+peptid på en kroppscelle. T-cellen dreper deretter den andre cellen med cellegift. II: En utslitt T-celle har PD-1 og/eller CTLA-4 på overflaten, som gir T-cellen negative signaler som overdøver det positive signalet fra TCR. T-cellen vil derfor ikke klare å oppdage og drepe syke celler. III: Antistoffer mot PD-1 og/eller CTLA-4 blokkerer de negative signalene fra disse molekylene, og den utslitte T-cellen kan igjen drepe den syke kroppscellen/kreftcellen. Figuren er hentet fra forfatterens blogg: immunlimt.no.

Fordi B-celler er avhengig av T-celler for å lage antistoffer, kom også Honjo etter hvert inn på hvordan T-celler reguleres.

T-celler patruljerer hele kroppen og overvåker kroppens cellers helse-tilstand ved å sjekke cellenes HLA-molekyler. Syke celler vil ha HLA-molekyler på overflaten som inneholder nye eller fremmede peptider. De T-cellenes som har en antigen-reseptor, TCR, som kan binde seg til kombinasjonen av HLA+fremmed peptid vil kunne bli aktivert til å drepe den syke, virusinfiserte cellen eller kreftcellen (se Figur, del I).

HLA-molekyler binder alle typer peptider, også peptider fra kroppens egne proteiner, så det er T-cellene som må klare å skille mellom fremmed og eget. For å hindre autoimmun sykdom, der T-cellene angriper kroppens egne celler og vev, er det lagt inn en rekke sikkerhetsmekanismer. Under modningen i thymus vil T-celler som reagerer på peptider fra kroppens egne proteiner bli fjernet. For at modne T-celler skal bli aktivert til å drepe, trenges det flere signaler, i tillegg til stimulering gjennom TCR. Blant annet har T-cellene en «gasspedal», CD28, som er nødvendig for at T-cellene skal bli aktivert. Hvis signalet fra CD28 mangler, vil T-cellen bli inaktivert.

Det er bare spesialiserte immun-celler, såkalte profesjonelle antigenpresenterende celler, som uttrykker B7/CD80, molekylene som CD28 binder seg til. I tillegg er det bare når de antigenpresenterende cellene selv er blitt aktivert, i møte med faresignaler fra mikrober eller skadet vev at de antigenpresenterende cellene har slike molekyler på overflaten. Det sikrer at T-celler bare blir aktivert når det er god grunn til det.

På et tidspunkt da de fleste andre forskere var opptatt av hvordan CD28, T-cellenes «gasspedal», virket oppdaget Allison, i 1995, at T-celler også har en brems, som hindrer dem i å reagere for kraftig. Bremsen kalles CTLA4 og likner på CD28, men



Tasuko Honjo.

virker motsatt (Figur, del II). CTLA4 dukker opp først når en T-celle er blitt aktivert. Det konkurrerer med CD28 om binding til B7. Molekylet sikrer at T-cellene ikke blir for mange og for aktive. Det tok tid før denne ideen om «brems» festet seg.

Allison var dessuten mer interessert i kreft enn i autoimmunitet. Han kom på at T-celler med CTLA4 på overflaten kanskje vil virke dårligere mot kreft. Sammen med to studenter undersøkte han mus med aggressiv kreft. De fant at når mus fikk antistoff mot CTLA4, vokste svulstene dårlig eller ikke i det hele tatt. Dette var oppsiktsvekkende. Allison patenterte oppdagelsen for han publiserte resultatene i 1996. Deretter forsøkte han å overbevise et medisinfirma om å produsere antistoff mot CTLA4 og teste det ut i pasienter. Ingen var interessert. Immunterapi mot kreft hadde svært dårlig rykte. Mus og mennesker var ikke det samme. Det hadde vært for mange skuffelser, for mange eksempler på at noe som virket bra i mus, ikke virket hos mennesker. Omsider fikk han avtale med et lite bioteknologifirma som kunne produsere humane monoklonale antistoffer ved hjelp av genmodifiserte mus. I 2001 var det klart for de første testene av antistoffet ipilimumab på mennesker. En av de første pasientene var en mor i femtiårene med føflekkreft. Lungene hennes var fylt av kreftsvulster. Hun kunne knapt puste lenger. Legene hadde bare lindrende behandling å tilby.

Forskernes mål med å inkludere henne var å teste om ipilimumab var trygt for mennesker. Pasientens mål med å delta var å få være med på sønnens skoleavslutning fire uker senere. Den dødssyke kvinnen fikk én injeksjon av antistoffet ipilimumab mot CTLA4. Seks måneder senere var kreftsvulstene hennes helt borte.

Det var en fantastisk oppmuntring for Allison og hans støttespillere, selv om kvinnens respons ikke var typisk. Ipilimumab virker på omtrent én av fem pasienter med føflekkreft. Men effekten av antistoffet var god nok til at amerikanske myndigheter i 2011 godkjente ipilimumab som behandling ved føflekkreft, og i mars 2013 ble medisinen også tilgjengelig for norske pasienter med føflekkreft. Den første pasienten som ble behandlet med ipilimumab lever fortsatt. CTLA4 er ikke det eneste sjekkpunktet som kan hemmes. Det finnes flere, inkludert PD-1, som Honjo oppdaget i 1992. PD-1 uttrykkes av aktiverte T-celler som har vært i aksjon en stund. Molekylet hindrer autoimmunitet og vevsskade i forbindelse med langvarig virusinfeksjon. T-celler som uttrykker PD-1 og andre bremsemolekyler blir kalt for «exhausted» eller utslitt. Deres evne til å drepe kreftceller eller virusinfiserte celler blir blokkert av negative signaler fra disse bremsemolekylene (Figur, del II).

Liganden for PD-1, PD-L1, blir uttrykt blant annet på antigenpresenterende celler, men også på endotelceller og på en del former for kreft. Når PD-1 bindes til PD-L1 blir T-cellen inaktivert. Det er altså en effektiv måte å hindre uttalt vevsskade ved langvarige infeksjoner. For kreftcellene er oppregulering av PD-L1 en effektiv måte å unngå angrep fra T-celle på. Antistoffer som blokkerer interaksjonen mellom PD-1 og PD-L1 fjerner bremsen, og får T-celle til å angripe kreftcellene på nytt (Figur, del III).

Og det er nå klart at sjekkpunkthemming virker ikke bare mot føflekkreft, men også mot mange andre kreftformer. Det er imidlertid bare pasienter der T-celle allerede har oppdaget kreftsvulsten som har nytte av sjekkpunkthemming. Forskere forsøker derfor nå å kombinere vaksineringsstrategier med sjekkpunkthemming. Tanken er å gjøre en «kald» kreftsvulst «varm», det vil si synlig for T-celle. Deretter vil sjekkpunkthemming kunne brukes for å hjelpe T-celle med fortsatt effektivt angrep på svulsten.

Allison og Honjo arbeider nå med å forstå hvorfor sjekkpunkthemming virker hos noen men ikke alle pasienter. Slik vil behandlingen i fremtiden bedre kunne tilpasses hver enkelt pasients sykdom.

Nobelpriser relatert til oppdagelsene som omtales i denne artikkelen

Den tyske legen Emil Behring mottok Nobelprisen i medisin i 1901 for sin oppdagelse av at blodserum fra dyr som var blitt immunisert med difteritoksin, kunne brukes som behandling av difteri.

Blodbanklegen Jean Dausset, som oppdaget HLA-molekylene som en ny form for «blodtype» på femti-tallet, fikk Nobelprisen i 1980.

Georg Köhler og Cesar Milstein fikk Nobelprisen i medisin i 1984 for oppdagelsen av metoden for å produsere monoklonale antistoffer.

Rolf Zinkernagel og Peter Doherty som oppdaget at T-celler er avhengig av HLA for gjenkjenne og drepe virusinfiserte celler. De ble belønnet med Nobelprisen i medisin i 1996.

Ralph Steinman fikk i 2011 Nobelprisen i medisin for oppdagelsen av dendritiske celler, de mest potente profesjonelle antigenpresenterende cellene.

Immunsystemet forklart som historier

Bokomtale: IMMUN. Kroppens evige kamp for å overleve.

416 sider, NOK 399.

Spartacus Forlag AS, 2017.

ISBN 978-82-0830-4.

Forfatter: Anne Spurkland.

Immunsystemet betraktes ofte som komplekst og vanskelig å forstå både av lek og lærd. "IMMUN. Kroppens evige kamp for å overleve" er ikke en lærebok i immunologi, men en bok der forfatteren prøver, og lykkes i å gjøre immunsystemet begripelig. Grepet forfatteren bruker er de gode historiene. Med lag på lag av historier foldes immunsystemet ut og forklares på en lettfattelig måte.

Boken er skrevet slik at den lett vil forstås av et bredt publikum og gi en hver leser en god innføring i, og generell forståelse av immunsystemet. Språket er hverdagslig med et minimum av faguttrykk og forfatteren tar oss forsiktig steg for steg inn i materien. Når det er sagt er boken også interessant og lærerik for fagpersoner.

Boken er delt inn i seks deler der forfatteren tar oss gjennom immunsystemet, dets oppdagelse, oppbygging og funksjon alt illustrert ved historier og enkle strektegninger. Historiene er gjerne personlige fra egne og andres, både pasienters og historiske personers, opplevelser. Dette gir boken et personlig tone noe som gjør at leseren lett kan relatere seg til stoffet. Forfatteren viser hvor



viktig immunsystemet er for både individets overlevelse men også for grupper og hele familier. Hun starter med det medfødte immunsystemet, går videre til T cellene og vevstyper og hvordan B celler utvikler sin fantastiske repertoar av spesifikke antistoff. Videre hva som kan skje om immunsystemet vender seg mot sine egne celler som ved cøliaki og multippel sklerose. Forfatteren tar også for seg det misbrukte begrepet om å "styrke immunforsvaret" og forklarer hvorfor dette er lite ønskelig.

Selv om boken tar oss gjennom mye av immunologiens historiske utvikling er boken oppdatert og bringer oss i siste kapitler helt frem til det som i dag er fronten og trekker frem flere fremtidige muligheter der immunologien vil komme til nytte.

"IMMUN. Kroppens evige kamp for å overleve" er en lettest og lærerik bok for lek og lærd som forklarer vårt spennende immunsystem på en lettfattelig måte.



FORFATTER: EINAR KLÆBOE KRISTOFFERSEN
HAUKELAND UNIVERSITETSSJUKEHUS
E-post: einar.kristoffersen@gades.uib.no