

# Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser

**Immunterapi er potensielt livreddende for pasienter med uhelbredelig kreft og gir nytt håp om bedre livskvalitet og forlenget overlevelse for mange. Muligheter for å leve med kreft som en kronisk tilstand eller full helbredelse kan være innen rekkevidde med denne behandlingen.**

Av Ida Aagård

Ph.d. Immunologi, Bioingeniør ved Seksjon for transfusjonsmedisin, Sykehuset Østfold

Immunterapi er en samlebetegnelse på alle behandlingsformer som påvirker og hjelper pasientenes eget immunsystem til å bekjempe sykdom. Tradisjonelt har immunterapi blitt brukt til å behandle astma og allergier, samt enkelte autoimmune sykdommer som psoriasis, ledd- og tarmsykdommer. Noen vaksiner faller også inn under begrepet immunterapi. Stamcellebehandling i form av benmargstransplantasjon er en form for immunterapi i behandlingen av leukemier.

Immunterapi er således en samling ulike immunologiske behandlingsregimer mot mange forskjellige sykdommer av varierende alvorlighetsgrad.

De siste årene har utviklingen av immunologiske angrepsvåpen mot kreft gjort store gjennombrudd og vist svært lovende resultater. Mye forskning gjenstår imidlertid, og fortsatt dukker det opp flere spørsmål enn svar i mange sammenhenger. Denne artikkelen gir en oppsummering av hva immunterapi er, med hovedfokus på kreftbehandling. Det belyses hvilke innfallsvinkler, effekter og bivirkninger den kan ha. Til slutt følger litt om hvordan disse nye behandlingsmetodene kan påvirke laboratorieanalyser.

## Immunterapi ved kreftbehandling

Mot leukemier og andre typer kreft finnes det flere ulike typer immunterapi som hjelper og stimulerer immunsystemet på forskjellige måter. Målet med denne delen av immunterapien er å gjøre immunsystemet i stand til å oppdage og fjerne kreftsvulster. Tabell 1 viser ulike typer immunterapi som er aktuelle for kreftbehandling. De mest aktuelle metodene er presentert litt nærmere.

**TABELL 1:** Oversikt over ulike typer immunterapi som er aktuelle for behandling av kreft.

Immunterapi	Innfallsvinkel	Kreftform
Monoklonale antistoffer	Blokkerer signal som hemmer immuncellene	Lymfom, føflekk-, lunge- og nyrekreft
CAR T-celleterapi	T-celler genmanipuleres til å uttrykke reseptorer mot antigener på kreftceller	Leukemi og lymfekreft
Genterapi med T-celle-reseptorer	Kreftmutasjoner kartlegges, gjenkjennes og introduseres for pasientens immunceller	Alle kreftformer
Kreftvaksiner	Forebyggende og behandlende	Livmorhals-, tarm-, lymfe- og metastatisk føflekkreft
Onkolytisk virusterapi	Genmodifiserte virus ødelegger kreftcellene direkte	Bryst- og hjernekreft
Uspesifikke immunterapi	Signalstoffer aktiverer immunsystemet og hindrer kreftcellers vekst	Nyrekreft

**Monoklonale antistoffer – blokkerer signaler**  
Kreftceller bekjempes vanligvis av immunsystemet, men kreftcellene har mekanismer for å endre både arvemateriale og overflatestrukturer slik at de unngår immunsystemet.

Alle typer immunresponser kontrolleres med ulike «feedback»-mekanismer hvor reseptor og ligand i cellemembranen hos ulike immunceller er involvert, og binding mellom disse bremser immunreaksjonen ved å inducere apoptose i aktiverte immunceller. På den måten unngår man at reaksjonen akselererer for mye eller vedvarer for lenge og dermed forårsaker skade på friskt vev. En slik justeringsmekanisme er tilbakemeldinger via såkalte immunsjekkpunkter. Programmert celledødprotein 1 (PD-1) og dens ligand PD1 ligand, som uttrykkes på aktiverte T- og B-celler, og på henholdsvis makrofager og dendritiske celler, er et eksempel på et slikt immunsjekkpunkt. Binding mellom disse to molekylene promoterer apoptose (programmert celledød) av antigenspesifikke T-celler i lymfeknuter. Samtidig reduseres apoptose i regulatoriske T-celler (1). Cytotoksisk T-lymfocyt – assosiert protein 4 (CTLA 4) er en annen reseptor på T-celler som også er involvert i nedregulering av immunresponser. Binding til CD80 eller CD86 på antigenpresenterende celler gir en slik effekt (2).

PD1 ligand uttrykkes vanligvis i cellemembranen hos kreftceller. Den binder seg til PD1 reseptor på aktiverte T-celler og hemmer dermed de cytotoksiske T-cellene. Da dempes immunresponsen på samme måten som ved naturlig nedregulering av immunresponser (3). Ved å gi slik «riktig» tilbakemelding til immunologiske sjekkpunkter, unngår kreftcellene destruksjon siden de deaktiverte T-cellene forblir inaktive i tumormiljøet.

For å øke immunresponsen mot kreftcellene, har man utviklet sjekkpunkt-

hemmere. Dette er monoklonale antistoffer mot enten reseptorer eller ligander som uttrykkes av immunceller. Disse antistoffene har blokkerende effekt og hindrer binding mellom reseptor og ligand (figur 1). Med det stoppes signalet til immuncellene og den ønskede effekten av immunresponsen opprettholdes. De to viktigste sjekkpunktene som kan hemmes med slike antistoffer er PD-1- og CTLA4-reseptorene på T-cellene (4).

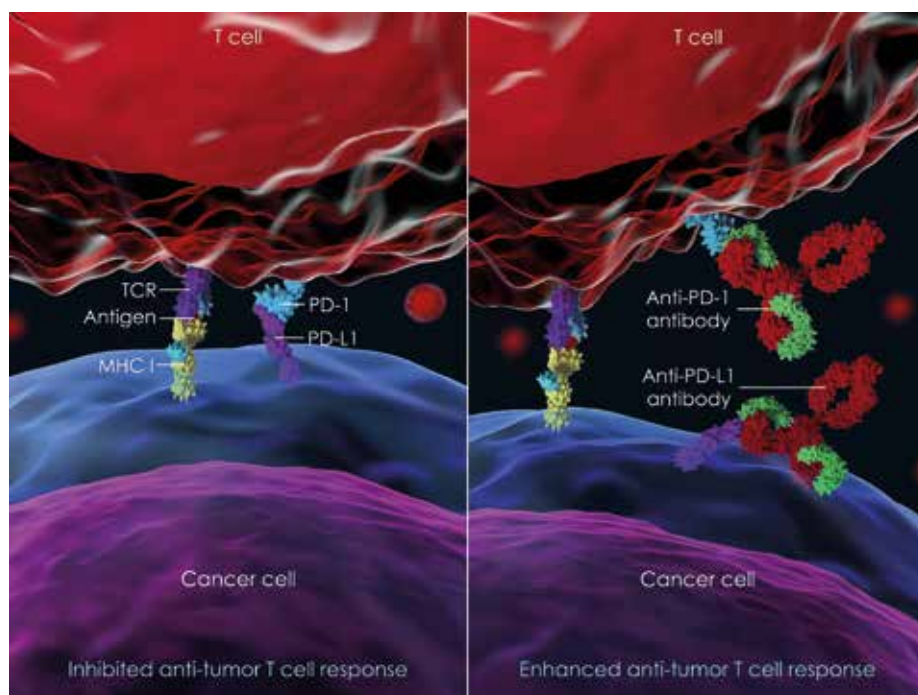
Behandling med sjekkpunkthemmere har vist best effekt på føflekkreft, lungekreft og nyrekreft (5).

Monoklonale antistoffer kan også brukes til målrettet behandling for å blokke unormale proteiner i en kreftcelle. De kan brukes til å binde spesifikke proteiner på kreftcellene, og på den måten merke dem slik at immunceller kan finne dem og destruere dem med vanlige, immunologiske effektormekanismer (6).

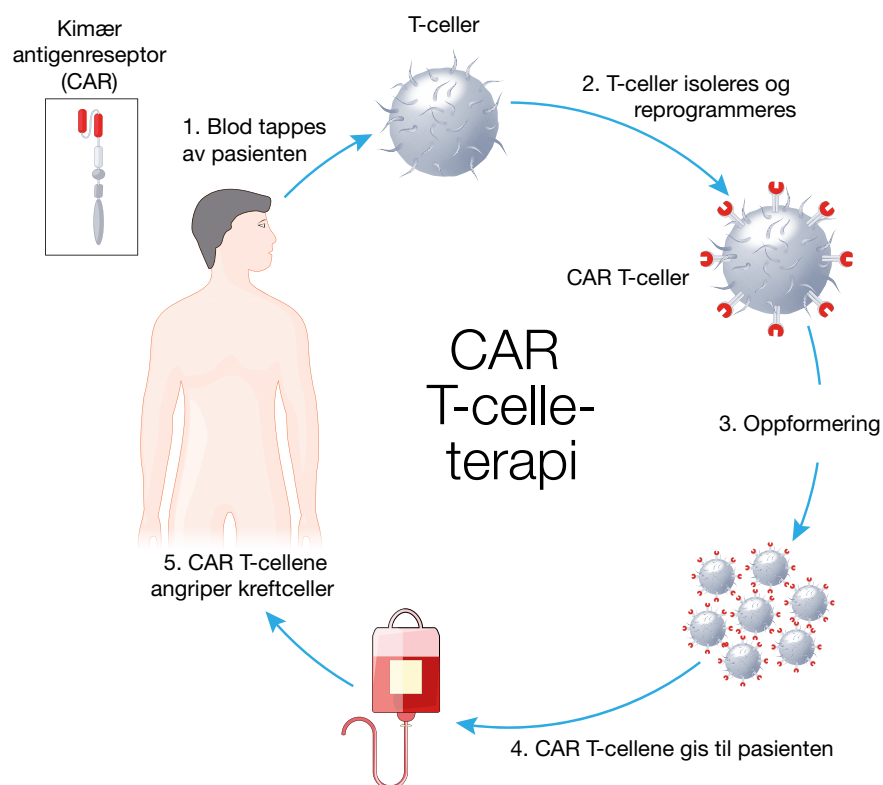
#### CAR T-celleterapi – «utdanner» immunsystemet til å gjenkjenne kreftceller

I CAR T-celleterapi (figur 2) blir enten pasientens egne T-celler, eller T-celler fra en frisk donor (7, 8), høstet fra perifert blod ved leukafese. T-cellene blir frosset ned og sendt til et godkjent produksjonssenter (som det kun er to av i Europa). Der får cellene satt inn et gen som koder for spesifikke reseptorer, Chimeric Antigen Receptors (CAR), som er laget for å gjenkjenne spesifikke molekyler på kreftcellenes overflate. Disse kimære antigenreseptorene har både antigenbindende og T-celleaktiverende funksjoner. Genmodifiseringen foregår ved at T-cellene infiseres med et vektorvirus som blant annet inneholder genene som koder for den aktuelle reseptoren. Viruset inneholder ikke gener som gir sykdom. Vektorvirusets DNA inkorporeres i T-cellenes DNA og gjør dem i stand til å produsere den nye reseptoren. Også virusfrie metoder for overføring av reseptorgenene til T-cellene er under utvikling (9). CAR-reseptoren må skreddersys for den kreftformen som skal behandles slik at T-cellene gjenkjenner spesifikke antigener som kun finnes på kreftcellene. Forutsetningen for at CAR-terapien skal virke er at man finner gode målantigener på kreftcellene som ikke finnes på friske celler vi ikke klarer oss uten.

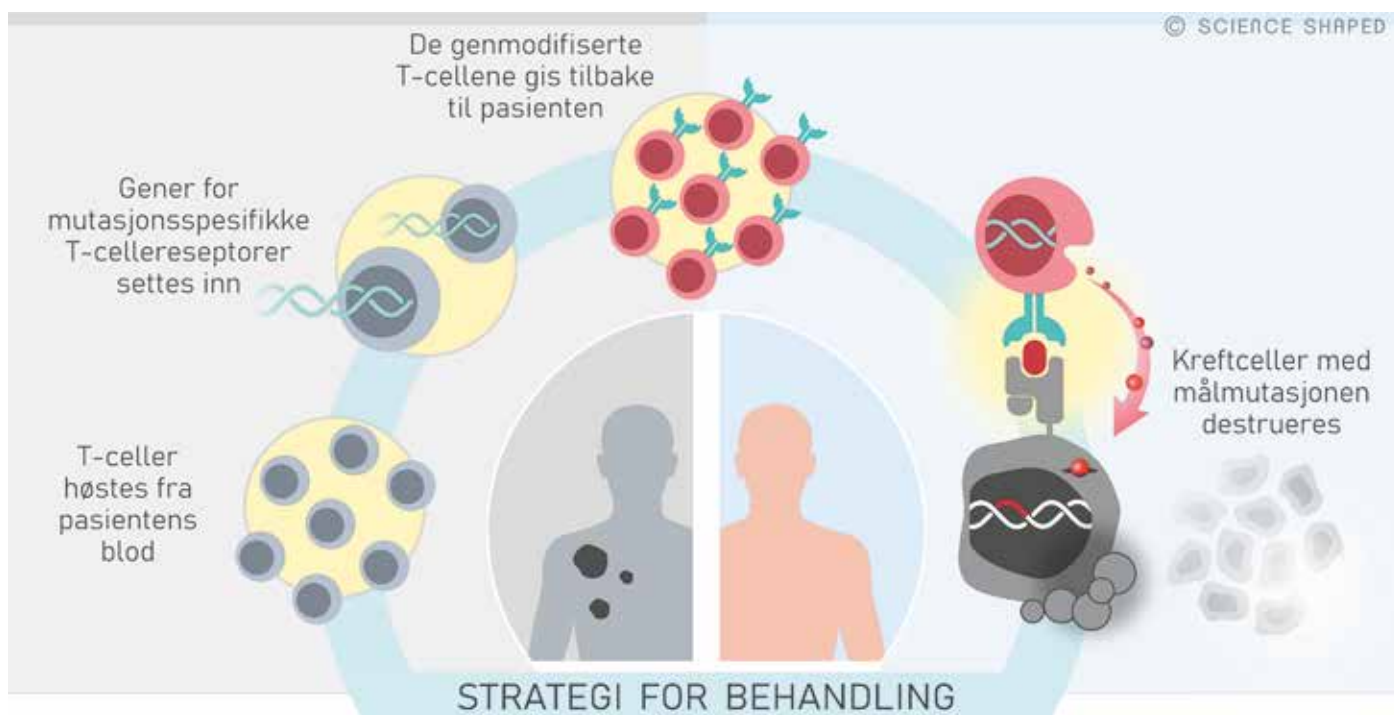
De ferdige, genmodifiserte CAR T-cellene dyrkes så i stort antall og over-



**FIGUR 1:** Immunoterapi med sjekkpunkthemmere. Bildet viser en immuncelle (rød) som uttrykker reseptoren PD-1, og en kreftcelle (lilla) som uttrykker liganden PD-L1. I bildet til venstre er PD-1 bundet til PD-L1. Denne bindingen hindrer T-cellen i å angripe kreftcellen. Bildet til høyre viser den samme situasjonen når pasienten behandles med sjekkpunkthemmere. Monoklonale antistoffer rettet mot enten PD-1 eller PD-L1 hindrer bindingen mellom de to molekylene. Dermed faller den hemmende effekten av PD-1 bort, og T-cellen kan angripe kreftcellen.



**FIGUR 2:** CAR T-celleterapi. T-celler høstes fra pasienten (eller en frisk donor) og reprogrammeres med CAR T-celle reseptor. Denne er designet for gjenkjennelse av spesifikke molekyler på kreftcellers overflate. Etter oppformering og reinfusjon i pasienten, kan T-cellene nå gjenkjenne og angripe kreftcellene.



**FIGUR 3: Genterapi mot kreftmutasjoner.** Mutasjoner i kreftcellene hos pasienten kartlegges og presenteres for T-celler fra friske donorer slik at det dannes T-cellerreseptorer som gjenkjenner mutasjonene. Pasientens T-celler høstes og modifiseres ved at genene som koder for de mutasjonsspesifikke T-cellerreseptorene settes inn. T-cellenne blir da i stand til å lokalisere og destruere kreftcellene når de tilbakeføres til pasienten. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Johanna Olweus (Professor UiO/Leder Seksjon for Kreftimmunologi, OUS Radiumhospitalet) og Ellen Tenstad (Science Shaped).

føres til pasienten. Her finner de, kommer i nærkontakt med og binder seg til målantigenet på kreftcellene. Denne bindingen aktiverer T-cellenne, de proliferer og blir cytotoxiske. Kreftcellene destrueres så med de ordinære mekanismene cytotoxiske T-celler har for å forårsake celledød. For at ikke de nye CAR T-cellenne skal bli ødelagt av pasientens immunsystem, er det nødvendig med cellegiftbehandling i forkant av infusjonen.

De seneste årene har kliniske studier med CAR T-celler rettet mot B-celleantigenet CD19 gitt lovende resultater hos pasienter med B-celle maligniteter. CD19 er et ideelt mål for T-cellemediert celledrap på grunn av spesifisiteten; ekspresjonen av CD19 er begrenset til B-celler og forstadier til B-celler. Hematopoietiske stamceller uttrykker ikke CD19 og berøres ikke av behandlingen. CAR T-cellenne angriper kun B-celler med CD19 i cellemembranen. Både normale og leukemiske B-celler blir imidlertid angrepet, og pasientene vil få B-celle aplasi med påfølgende manglende antistoffproduksjon og økt infeksjonsrisiko. Dette behandles med

immunglobuliner (10, 11).

CAR-terapien brukes bare mot leukemier og lymfekreft foreløpig, fordi det har vært vanskelig å finne gode målantigener på kreftceller hos andre kreftformer. Det jobbes imidlertid intenst med å utvikle metoden for faste kreftsvulster (12, 13).

*Genterapi mot kreftmutasjoner – kan kjenne igjen mål inne i kreftcellene*

For at immunceller skal kunne angripe kreftceller må de se på noen av kreftcellenes proteiner som fremmede. Kreftceller har mange mutasjoner som kan oppfattes som fremmede av T-cellenne. Mange kreftformer kan ha hundrevis av slike mutasjoner, men veldig få av disse blir oppdaget av pasientens egne T-celler. Derfor brukes celler fra friske donorer. Immunceller fra friske donorer har ikke vært utsatt for kreftcellenes hemmende egenskaper og er i stand til å gjenkjenne fem ganger flere mutasjoner enn pasientens egne T-celler som har infiltrert svulsten.

Ved å kartlegge kreftcellenes DNA-mutasjoner og presentere dem for naive T-celler fra friske donorer, kan man

identifisere T-celler som gjenkjenner kreftcellenes mutasjoner (14). T-cellerreseptorene på disse T-cellenne isoleres og genene som koder for dem settes inn i pasientens egne T-celler, som er høstet på forhånd. Deretter føres de genmodifiserte T-cellenne tilbake i pasienten (figur 3) (15). I motsetning til CAR-terapien, er det her T-cellenes egne reseptorer som brukes og ikke en konstruert reseptor. Denne metoden er derfor potensielt mer treffsikker og med færre bivirkninger enn CAR.

Prinsipielt kan denne formen for genterapi brukes til alle kreftformer, siden alle kreftceller inneholder mutasjoner, men den er veldig ressurskrevende.

*Kreftvaksiner – aktiverer immunsystemet*  
Kreftvaksiner kan være enten forebyggende eller behandlende. HPV-vaksinen er en forebyggende vaksine mot Humant Papilloma Virus (HPV), som forhindrer utviklingen av livmorhalskreft etter HPV-infeksjon (16).

Et eksempel på en behandlingsvaksine er at monocytter fra pasienten tas ut og dyrkes for generering av umodne



dendritiske celler. Disse injiseres så direkte i svulsten etter at svulsten er bestrålt og har fått en lav dose antistoff mot et overflatemolekyl på kreftcellene. Kreftcellene i svulsten dør av behandlingen og blir fagocyttert av de umodne dendritiske cellene. Siden presenterer disse cellene antigener fra de døde kreftcellene til lymfocytene.

Prosessen aktiverer pasientens eget immunsystem til å identifisere kreftceller i hele kroppen. Da starter en masseproduksjon av T-celler som angriper levende kreftceller og destruerer dem.

Norske forskere på Radiumhospitalet har utviklet denne vaksinen og testet den på pasienter med uhelelig lymfekreft. Pilotstudien var svært vellykket og viser at det er mulig å stagnere kreften hos disse pasientene (17).

### Bivirkninger ved immunterapi

Immunterapi gir som regel færre og mindre alvorlige bivirkninger enn cellegift og strålebehandling, men det forekommer også med disse behandlingsformene (18). Som regel kommer bivirkninger etter immunterapi av en overaktivisering av immunsystemet. Immunsystemet vil da kunne angripe friske celler og gi betennelse i normalt vev. Bivirkningene er ofte kraftige i begynnelsen av behandlingsforløpet, men kan som regel behandles med medisiner.

Etter behandling med monoklonale antistoffer har man sett sjeldne tilfeller av diabetes type 1 og andre kroniske, autoimmune sykdommer, i tillegg til akutte, kortvarige betennelsestilstander.

CAR-behandling kan gi alvorlige og fatale nevrologiske bivirkninger som Cytokine Release Syndrom (CRS) (kraftige betennelsesreaksjoner på grunn av cytokiner). Leversvikt, nedsatt nyrefunksjon og hjertefunksjon, samt anafylaksi (immunrespons mot fremmed mAb) har forekommet. CAR T-cellen kan også angripe friske celler og for eksempel forårsake B-celle aplasi med hypogammaglobulinemi ved behandling rettet mot CD19 i B-celle maligniteter.

### Laboratorieanalyser nå og i fremtiden

Hvordan påvirker så immunterapier våre laboratorieanalyser? Nye analyser vil antagelig dukke opp for å kartlegge kreftcellenes mutasjoner og om pasientene er

egnet for behandling. Andre analyser må nok til for å måle effekt av behandlingen.

Behandling med antistoffer kan forstyrre analyser som skal avdekke antistoff/irregulære antistoff, for eksempel gammopatier, antiglobulinreaksjoner og påvisning av blodtypeantigener (19).

I tillegg kan det spekuleres i om immunologiske assays vil påvirkes av genmodifiserte T-celler? Vil nye reseptorer som CAR eller de ulike monoklonale antistoffene forstyrre analyser som involverer binding av antistoff til cellenes reseptorer?

Disse spørsmålene må besvares, men før vi har full oversikt over konsekvensene for analysesvarene er det viktig med god kommunikasjon. Informasjon om hvilken behandling pasientene får må nå fram til dem som skal foreta prøvetaking, analysering og tolkning av prøvesvar.

### Hvor effektivt er immunterapi?

Ikke alle pasienter har effekt av immunterapi, ofte færre enn halvparten. Forskning har vist at det kan være sammenhengningen av de mutasjonene pasientene har i kreftcellene som er avgjørende for om immunterapi virker eller ikke. Det jobbes intenst med å kartlegge kreftcellers mutasjoner og utvikle behandling som kan skreddersys til hver pasient (20). ■

### Referanser

- Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42.
- Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994;1(5):405-13.
- Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e731-41.
- O'Donnell JS, Long GV, Scolyer RA, Teng MW, Smyth MJ. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:71-81.
- Aamdal, Elin. Immunologiske sjekkpunkthemmere – en snart utdatert oversikt: <https://onknytt.no/immunologiske-sjekkpunkthemmere-en-snart-utdatert-oversikt/> (22.10.2019).
- Tveteraas IH, Guren TK, Christoffersen T. Monoklonale antistoffer i kreftbehandling. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2018;1:34-9.
- Graham C, Jozwik A, Pepper A, Benjamin R. Allogeneic CAR-T Cells: More than Ease of Access? *Cells*. 2018;7(10):155.

8. Qasim W. Allogeneic CAR T cell therapies for leukemia. *Am J Hematol*. 2019;94(S1):S50-4.

9. Field AC, Vink C, Gabriel R, Al-Subki R, Schmidt M, Goulden N, et al. Comparison of lentiviral and sleeping beauty mediated alphabeta T cell receptor gene transfer. *PLoS One*. 2013;8(6):e68201.

10. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.

11. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood*. 2012;119(12):2709-20.

12. Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annu Rev Med*. 2017;68:139-52.

13. Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART Immunotherapy: development, success, and translation to malignant gliomas and other solid tumors. *Front Oncol*. 2018;8:453.

14. Stronen E, Toebes M, Kelderman S, van Buuren MM, Yang W, van Rooij N, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. *Science*. 2016;352(6291):1337-41.

15. Smith TW, Nishimura MI. Targeting Cancer with Genetically Engineered TCR T Cells. *Recent Results Cancer Res*. 2020;214:129-51.

16. Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W. Human papillomavirus (HPV) vaccination for the prevention of HPV 16/18 induced cervical cancer and its precursors. *GMS Health Technol Assess*. 2009;5:Doc04.

17. Kolstad A, Kumari S, Walczak M, Madsbu U, Hagtvedt T, Bogsrud TV, et al. Sequential intranodal immunotherapy induces antitumor immunity and correlated regression of disseminated follicular lymphoma. *Blood*. 2015;125(1):82-9.

18. Kroschinsky F, Stolzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017;21(1):89.

19. Quach H, Benson S, Haysom H, Wilkes AM, Zacher N, Cole-Sinclair M, et al. Considerations for pre-transfusion immunohaematology testing in patients receiving the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Intern Med J*. 2018;48(2):210-20.

20. Ringgaard, Anne. Derfor virker ikke immunterapi på alle kreftpasienter: <https://forskning.no/kreft-celler-celleterapi/derfor-virker-ikke-immunterapi-pa-alle-kreftpasienter/429994> (22.10.2019).