

# DEN DENDRITISKE CELLE – FRA EKSPERIMENTEL IMMUNOLOGI TIL IMMUNTERAPI

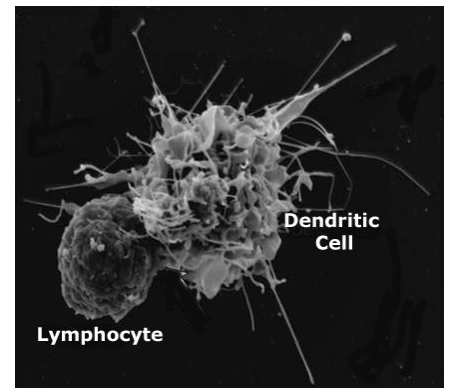
ANDERS ELM PEDERSEN, LÆGE, PHD, DR. MED., ODONTOLOGISK INSTITUT, DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET, DANMARK.  
ELMPEDERSEN@HOTMAIL.COM

*Den dendritiske celledes evne til at aktivere T celler er afgørende for igangsættelse af det adaptive immunforsvar og i forbindelse med cancer immunterapi har denne egenskab været omdrejningspunkt i udviklingen af immunterapi med evnen til at eliminere tumorceller. Vi står i dag med afgørende gennembrud inden for både aktiv og passiv cancer immunterapi, f.eks. i form af dendritcelle-baseret cancertvaccination og blokerende antistoffer mod en række immun-checkpoint molekyler som har vist sig effektive til at konvertere tumorcellemedieret immunosuppression til et potent anti-tumor immunrespons*

Immunterapi har historisk set været et af de største gennembrud inden for moderne medicin specielt i form af vacciner først mod en række livstruende infektionssygdomme og siden også mod andre sygdomme som allergi. Andre typer af immunterapi er blevet undersøgt eksperimentelt til behandling af autoimmune sygdomme. Inden for cancersygdomme anvendes vacciner mod human papilloma virus (HPV) til at forhindre HPV-infektion og dermed livmoderhalskræft. Senest har immunterapien oplevet et afgørende gennembrud i kræftbehandling, hvor passiv og aktiv immunterapi er blevet en etableret behandlingsform mod flere typer af cancer.

Ved passiv immunterapi infunderes monoclonale antistoffer eller transgene T-celler rettet mod et ønsket antigen i patienten med kræft. Fordelen ved den passive immunterapi er, at den ikke er afhængig af patientens immunsystem, som kan være dysfunktionelt på grund af tumorbelastning og cytotoxisk terapi. Ulempen er, at kræftceller muterer, nedregulerer eller på anden måde ændrer det målrettede antigen, hvorefter sygdommen kan blive resistent over for immunterapien.

Ved aktiv immunterapi vaccineres patienten med en pulje af potentielle målantigener i cancercellen for at stimulere immunsystemet til at aktivere flere forskellige B-celler og T-celler. To fordele ved den aktive immunterapi tilgang er, at den reducerer sandsynligheden for at cancercellerne kan ændre alle målantigener, samt at immunsystemet kan vælge nye antigener i canceren. En primær hindring for immuniseringen er, at tumorceller udvikler resistens over for immunsystemet og undslipper 'immune

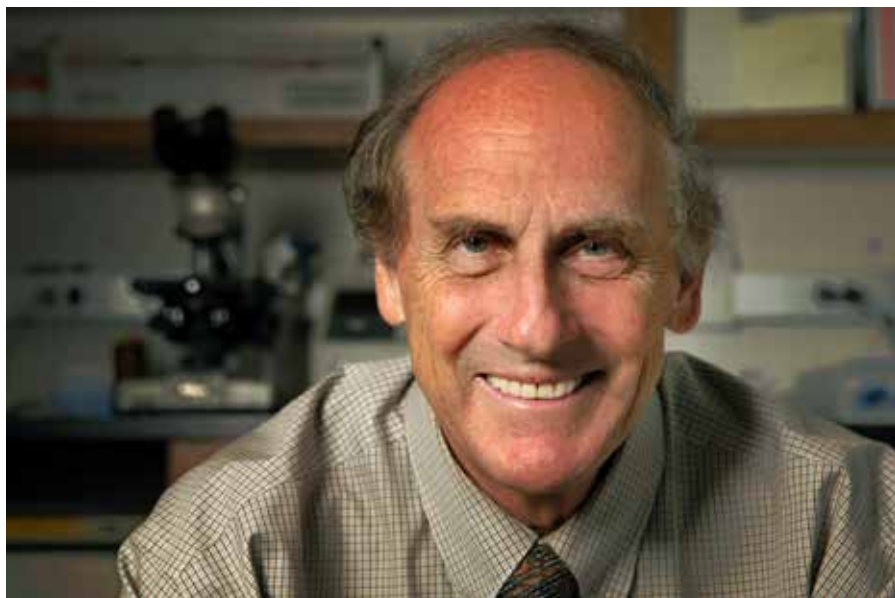


**Figur 1.** Dendritisk celle. En dendritisk celle videregiver antigen og information til en T celle. DC'er den mest potente antigen præsenterende celle i immunsystemet og kan aktivere og regulere immunresponsen specielt det T celle medierede. Foto: <http://www.dendriticcellresearch.com>

surveillance' gennem dysregulering af de såkaldte immun-checkpoints i de immunregulerende signaleringsveje. Dette har ført til udvikling af antigene peptidvacciner rettet mod immun-checkpoints, som kan aktivere cytotoxiske T-celler ved immunisering. Disse T-celler er i stand til at dræbe både tumorceller og immunhæmmende immunceller.

## Dendritiske celler

Inden for aktiv og passiv cancer immunterapi spiller den dendritiske celle (DC) en stor rolle (Figur 1). Betydningen og funktionen af DC blev opdaget i 1973 af Ralph M. Steinman, en opdagelse som blev belønnet med Nobel prisen i Fysiologi eller Medicin i 2011 (Figur 2). Baseret på mixed lymphocyt reaktions assayet (MLR) viste Steinman, at DC er den



**Figur 2.** Ralph Marvin Steinman (1943-2011) opdagede immunsystemets dendritiske celler (DC) og karakteriserede deres funktion og rolle i organismens forsvar mod infektioner og andre sygdomme. Han modtog Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin 2011 posthumt. Steinman blev født i Montreal, Canada og modtog en B.S. grad fra McGill University i 1963 og en MD fra Harvard Medical School i 1968. Han blev ansat på Rockefeller University i 1970 på Laboratory of Cellular Physiology and Immunology og udnævnt til professor i 1988. Steinmans forskning begyndte med studier af immunsystemets primære leukocyter, de store makrofager og specifikke lymfocytter, der ødelægger infektiøse mikroorganismer og tumorceller. Det førte til opdagelsen af DC'er og deres betydning i flere immune processer som afstødning af transplantater, resistens mod tumorer, autoimmune sygdomme og infektioner, herunder AIDS. Foto: Rockefeller University. <http://newswire.rockefeller.edu/2011/>

mest potente celle til at præsentere antigen til og aktivere T celler (1). I dag ved vi at DC'er er afgørende for antigenkendelse og via antigenoptagelse, processering og præsentation på MHC molekyler er DC særdeles effektiv til at aktivere T celler og bestemme deres differentiering, f.eks til TH1, TH2, TH17 eller regulatoriske CD4+ T celler. Forståelsen af dette blev for alvor mulig ved den senere etablering af protokoller for fremstilling af DC'er fra precursor celler, herunder CD34+ stamceller eller monocytter i humant blod (2). Dette blev samtidig gennembruddet for udvikling af DC-baseret cancer vaccine ud fra den tankegang at *in vitro* fremstillede DC'er ville kunne bypasse den immunsuppression som DC i tumor mikromiljøet bliver udsat for.

En række studier viste at DC-baseret cancervaccine kunne aktivere tumor specifikke CD8+ cytotoxiske celler *in vivo*, og at disse var i stand til slå tumorceller med relevant tumorantigen ihjel. Tidlige erfaringer blev hurtigt omsat til større kliniske forsøg, hvor en række parametre i aktiv cancer immunterapi

med DC'er blev testet, herunder administrationsform, DC modning og fænotype, antigen-type og DC loading med antigen herunder HLA-bindende peptider, tumor lysater og DC fusionerede tumor celler og andre metoder til at præsentere relevant tumorantigen overfor DC'er. Ved mange DC cancervaccine protokoller opsamles DC precursor celler som monocytter fra perifert blod, f.eks ved leukapherese, og DC'er differentieres *ex-vivo* sammen med tumorantigen og modningsfaktorer før de injiceres tilbage i patienten, hvor de udløser et tumor specifikt immunrespons. En cancervaccine baseret delvist på dette princip blev i 2010 godkendt af FDA til behandling af metastatisk prostatacancer, hvor den cellulære vaccine bliver loadet med et fusionsprotein bestående af GM-CSF og et prostataspecifikt antigen (Sipuleucel-T).

På trods af mange års intensiv forskning i cancervacciner har kliniske forsøg med forskellige vaccineformer vist skuffende resultater, når cancervaccine anvendes som monoterapi, seneste eksempel er Bavarian Nordic's prosvac

trial. Der er dog fortsat optimisme mht. potentialet for at anvende cancervacciner i kombination med anden behandling herunder passiv immunterapi.

### Immun-checkpoint inhibitorer i immunterapi

Det største gennembrud inden for cancer immunterapi er faktisk passiv immunterapi specielt efter opdagelsen af immun-checkpoint molekyler, som kan skrue enten op eller ned for immunresponsen. Mange tumorer udnytter sig af evnen til at manipulere disse immun-checkpoint molekyler så cancercellerne kan undgå et immunangreb. Da mange af disse molekyler udtrykkes på DC'er og T-celler hænger dette tæt sammen med tumorcellernes dannelse af et generelt immunsuppressivt tumor mikromiljø.

Lægemedler som interfererer med immun-checkpoint molekyler kendes nu som immun-checkpoint inhibitorer og markedsføres og er under udvikling af en lang række biotek selskaber og big pharma. Det første immun-checkpoint

molekyle der blev opdaget var cytotoksisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Det blev opdaget i 1987 af James P. Allison, som viste at CTLA-4 var afgørende for at sikre en naturlig balance under den klonale T-celle ekspansion ved at bremse T-celle proliferationen (3). CTLA-4 opreguleres på T-celler kort tid efter aktivering og konkurrerer med det aktiverende molekyle CD28 om binding til B7 molekylet på antigen præsenterende celler herunder DC'er. I modsætning til CD28 binding udløser det et inhiberende signal i T-cellen. I 1996 kunne Allison endvidere vise at antistoffer rettet mod CTLA-4 muliggjorde tumordestruktion *in vivo* i mus, og i 1999 opnåede biotek firmaet Medarex rettighederne, der senere blev overtaget af Bristol-Myers Squibb. Fra 2009 blev CTLA-4 antistoffet klinisk videreudviklet, markedsført som Ipilimumab, der har vist sig effektivt ved en række cancerformer.

### Immun-checkpointhæmmere

I starten af 1990'erne opdagede Tasuku Honjo et nyt molekyle på døende T-celler som man kaldte programmed death 1 eller PD-1 (4). Man kender nu to ligander til PD-1: PD-L1 og PD-L2. PD-L1 udtrykkes på makrofager og DC'er, samt T-celler og B-celler under visse forhold. Også tumorceller kan udtrykke PD-L1 hvorimod PD-L2 primært udtrykkes på immunceller som DC'er. Dermed kan tumorcellen inhibere T-celle response enten ved direkte PD-L1/PD-1 interaktion med T-celler eller via immunosuppression af omkringliggende DC'er som så overudtrykker PD-L1. Et antistof rettet mod PD-1 blev senere udviklet og idag har en række lægemiddelfirmaer markedsført eller udvikler antistoffer mod enten PD-1 (f.eks nivo-

lumab og pembrolizumab) eller PD-L1 (f.eks atezolizumab og avelumab) og disse antistoffer har vist god effekt ved en række cancertyper.

Siden udviklingen af antistoffer mod CTLA-4, PD-1 og PD-L1 er en række andre immune-checkpoint molekyler blevet undersøgt mht potentialet for nye terapiformer. Nogle eksempler er B7-H3, IDO og LAG3. B7-H3 vides nu at være et inhibitorisk molekyle på antigen præsenterende celler og MacroGenics er igang med udviklingen af et antistof rettet mod dette molekyle. Et andet eksempel er Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) (5), som kataboliserer tryptofan og derved udløser immunosuppression overfor blandt andet T-celler. Flere firmaer er i gang med at udvikle lægemidler i relation til IDO herunder Newlink Genetics and Incyte. Også Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG3) som hæmmer immunresponser via virkning på regulatoriske T-celler og CD8+ T-celler er i søgelyset, f.eks hos Bristol-Myers Squibb.

DC spiller altså en afgørende rolle i forhold til både aktiv og passiv immunterapi pga. evnen til at udtrykke såvel T-celle aktiverende som inhiberende molekyler, herunder immun-checkpoint molekyler sammen med relevant antigen. Skønt generelt lave responsrater ved aktiv cancer vaccination er der tiltro til, at effekten kan øges i fremtiden ved kombinationsbehandling og specielt introduktionen af immun-checkpoint inhibitorer har været et afgørende gennembrud i moderne immun-onkologi og cancerbehandling.

*Interessekonflikt: Forfatteren har siden d. 1. juli 2016 været tilknyttet Merck A/S Danmark som Medical Manager.*



**Figur 3.** James P. Allison, født i 1948, er leder af Department of Immunology and Immunotherapy Platform på M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas i Houston. Allison har i en lang bemærkelsesværdig karriere inden for immunologien forsket i T-celle udvikling og aktivering og bidrog til opklaring af T-celle-receptor-struktur og funktion af det co-stimulerende molekyle CD28. Studier af immun-checkpoint molekylet CTLA-4's rolle i T-cellers aktivering førte til den vigtige opdagelse af hæmning af CTLA-4 fremmer T-celle respons. Dette skabte grundlaget for udvikling af ipilimumab, et antistof mod human CTLA-4 og den første immun-checkpoint blokade terapi af cancer godkendt af FDA. Allison er medlem af National Academy of Science and Medicine, USA og har modtaget Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award i 2015. I 2017 blev Jim Allison inkluderet i Time Magazine's oversigt over de 100 mest indflydelsesrige mennesker i verden for sin udvikling af cancerbekæmpelse med behandling af immunsystemet: 2017 TIME 100. Foto: [https://en.wikipedia.org/wiki/James\\_P.\\_Allison](https://en.wikipedia.org/wiki/James_P._Allison).

### Referencer

- Steinman RM, Cohn ZA: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137:1142-1162.
- Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nature Medicine* 2004;10:475-480.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP: "Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade.". *Science*. 1996;271:1734-6.
- Phillips GK, Atkins M. "Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies". *Int Immunol*. 2015;27:39-46
- Prendergast GC, Smith C, Thomas S, Mandik-Nayak L, Laury-Kleintop L, Metz R, Muller AJ. "Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer". *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63:721-35.