

Meri Uusi-Mäkelä ja Mika Rämetsä

Syöpäimmunologian tulevaisuus – immunologisesti kylmä syöpäkudos kuumaksi

Terveissä kudoksissa elimistön puolustussolut eliminoivat premalignit solut. Ymmärrys soluvälitteisen immuuteetin negatiivisesta säätelystä on tarjonnut mahdollisuuden immuunivasteen hiljentäjä-molekyylien toimintaa estävien vasta-aineiden eli immuuniaktivaation vapauttajien (checkpoint inhibitors) menestyksekkäälle käytölle syöpien hoidossa. Valitettavasti näiden hoitojen teho jää tyypillisesti väliaikaiseksi, mikä johtuu syövän kyvystä piiloutua puolustussolujen eliminoinnilta immuunivastetta hiljentävän mikroympäristön avulla. Tulevaisuuden syöpähoitojen yhtenä tavoitteena on syövän mikroympäristön tapauskohtaisen karakterisoinnin jälkeen räätälöidä hoito, jotta syöpäkudos altistuisi jälleen immuunipuolustukselle.

Ajatus immuunipuolustuksen hyödyntämisestä syövän torjumisessa ei ole uusi, sillä jo 1800-luvulla syöpien etenemistä hidastettiin tehostamalla immuunivastetta *Streptococcus erysipelaksen* ja *Bacillus prodigiosuksen* toksiineilla (1). Enteellisesti William B. Coley totesi artikkelissaan: ”Vaikka tulokset eivät ole olleet niin tyydyttäviä kuin täydellisyttä etsivä haluaisi, ovat ne olleet mielestämme riittävän todellisia ja konkreettisia, jotta ne oikeuttavat perusteellisempaan tutkimukseen kuin mitä aiemmin on tehty.”

Macfarlane Burnet esitti 1970-luvun alussa, että immuunijärjestelmä valvoo ja estää epänormaalisti jakautuvien solujen kasvua (2). Immuunivalvonnan (immunosurveillance) kautta immuunijärjestelmä aiheuttaa patogeenisesti jakautuville soluille selektiopaineen. Hallitsemattomasti jakautuvat solut eliminoidaan normaalisti toimivassa kehossa, joten rikastumaan pääsevät vain solut, jotka pystyvät tehokkaasti estämään immuunivälitteisen tuhoamisen. Nykyään ymmärretäänkin, että immuunipuolustuksen välttely on yksi syövän perusominaisuuksista (3).

Syövän hoito kehon oman puolustusjärjestelmän avulla on viime vuosina parantanut useiden syöpien ennustetta. Vuonna 2018

lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinto myönnettiin kahdelle syöpäimmunologian tutkimuksessa meritoituneelle tutkijalle, Tasuku Honjolle ja James P. Allisonille, immuuniaktivaation vapauttajien käytöstä syövän hoidossa (4–6). Kehomme puolustusjärjestelmän jarrumekanismit tarjoavat syöpäsoluille keinon suojautua immuunijärjestelmältä, mutta estämällä näiden toiminta immuuniaktivaation vapauttajien avulla voidaan tehostaa puolustusjärjestelmän hyökkäämistä syöpäsoluja vastaan (4–7).

Syövän eliminoiminen hyödyntämällä kehon omia puolustuskasvaimia on kiehtova vaihtoehto, koska se periaatteessa mahdollistaa yksilölliset hoidot, jotka eivät vahingoita kehon terveitä kudoksia. Immuuniaktivaation vapauttajiin perustuva hoitovaste saattaa kuitenkin jäädä väliaikaiseksi, jos syöpäkudos mukautuu immunosuppressiivisemmäksi.

Syövän mikroympäristö immuunivasteen hiljentäjänä

Kun kehon puolustusjärjestelmältä paenneet syöpäsolut lisääntyvät, kiinteiden kasvainten mikroympäristö muokkautuu immunosuppressiiviseksi, mikä selittää immuunivasteen kyvyttömyyden tuhota kasvain. Ensimmäinen

TAULUKKO 1. Muutampia esimerkkejä immuuniaktivaation vapauttajista, niiden kohdemolekyyleistä ja kohdesoluista, biologisesta funktiosta sekä hoitostrategiasta.

Molekyyli	Tehtävä	Hoito	Viite ¹
CTLA-4	Hillitsee T-solujen aktivaatiota	Vasta-aine, ipilimumabi	(5)
PD-1 tai PD-L1	Hillitsee T-solujen aktivaatiota	Vasta-aine, nivolumabi, pembrolitsumabi	(6)
TIM-3	Ilmenee useissa solutyypeissä, vaikuttaa mm. T-soluihin	Useita kliinisissä kokeissa, esim. vasta-aine MBG ₄₅₃	(16)
LAG-3	Tehostaa T-solujen aktivaatiota ja sytokiini-eritystä	Kliinisissä kokeissa esim. liukoinen LAG-3 IMP321	(17)
CD-47	Estää makrofagien aktivaatiota	Kliinisissä kokeissa esim. vasta-aine Hu5F9-G4	(18)
Clever-1	Estää makrofagien aktivaatiota	Kliinisissä kokeissa vasta-aine Clevegen FP-1305	(19)

¹Esimerkkejä

Clever-1 = common lymphatic endothelial and vascular endothelial receptor 1; CTLA-4 = T-lymfosyyttien sytotoksinen anti-geeni 4; PD-1 = ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1; LAG-3 = lymfosyyttejä aktivoiva geeni 3; PD-L1 = PD-1-ligandi; TIM-3 = T-solussa esiintyvä immunoglobuliini- ja musiinidomeeni 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3)

osoitus syövän mikroympäristön vaikutuksesta syöpäsolujen selviämiseen saatiin hiirikokeista, joissa sarkoomakasvainta kantaviin hiiriin ruiskutettiin niiden oman syöpäkasvaimen soluja. Hiirten keho pystyi tuhoamaan vapaat syöpäsolut, mutta kiinteä kasvainsolukko säilyi (8).

Samankaltaisia tuloksia on saatu myös melanoomatutkimuksessa, jossa potilaalta löydettiin syövän yhteydessä mutatoituneelle proteiinille spesifisiä T-soluja, jotka eivät kuitenkaan pystyneet tuhoamaan kiinteää kasvainta (9). Immunosuppressiivisen kasvaimen mikroympäristön luomaa haastetta ei juurikaan kohdata verisyövissä, mikä selittää immunologisten hoitojen parempaa menestystä niiden hoidossa.

Immuuniaktivaation vapauttajilla ja soluvälitteisillä hoitomuodoilla on onnistuttu lisäämään potilaiden elinajan odotetta ja joissain tapauksissa jopa eliminoimaan syöpä kokonaan (10–12). Tiettyjen verisyöpien lisäksi näin on käynyt esimerkiksi mutaatiokuormitukseltaan tyypillisesti suuren taudin, melanooman hoidossa (13–15). Suuri mutaatiokuormitus lisää syövän vastetta immuuniaktivaation vapauttajia kohtaan, sillä syöpäkudoksessa on runsaasti neoantigeneja immuunivasteen laukaisemiseksi.

Immuunihoitojen kehittämisen kannalta on olennaista selvittää, mikä rajoittaa kehon oman puolustuksen aktivoitua varsinkin kiinteiden kasvainten osalta. Jos kasvaimen mikroympäristö voidaan muokata hoitoja vastaanottavak-

si, immuunijärjestelmältä piiloutuvat ”kylmät” kasvaimet voidaan muuttaa hoidoille alttiimmiksi eli ”kuumiksi”. Yksilöllinen hoitomuotojen yhdisteleminen voi tulevaisuudessa auttaa luomaan tehokkaan hoitostrategian, jonka avulla syöpä voidaan pysyvästi eliminoida potilaan elimistöstä.

Immuuniaktivaation vapauttamisen tulevaisuuden mahdollisuudet

Immuuniaktivaation vapauttajiin perustuva hoito on osoittautunut käyttökelpoiseksi useiden syöpien osalta sekä yksin että yhdistettynä muihin hoitoihin. Portti- eli tarkistuspointmolekyyleihin (immune checkpoint molecule) tai niiden reseptoreihin sitoutuvien vasta-aineiden avulla voidaan estää T-solujen autoinhibitio. Inhibition luonnollinen rooli on estää T-soluja hyökkäämästä kehon omia kudoksia vastaan ja rajoittaa immuunivastetta perifeerisissä kudoksissa. T-solujen lisäksi myös muihin solutyyppeihin, kuten makrofageihin, kohdistuvaa immuuniaktivaation vapautusta on tutkittu (TAULUKKO 1) (5,6,16–19). Aihetta on käsitelty aiemmin laajemmin Aikauskirjassa, joten esitämme tässä vain esimerkin omaisen listauksen hoidoista (4,7).

Eräässä viime aikojen mielenkiintoisimmista tutkimuksista pystyttiin osoittamaan yhteys suoliston mikrobiomin ja immuuniaktivaation vapauttamisen tehon välillä. Suoliston mikrobiomin siirtäminen potilailta, jotka olivat saa-

neet hyvän vasteen immuunihoitoon, paransi hiirimallissa syövän hoitovastetta. Vastaavasti siirrot potilailta, joilla ei ollut hoitovastetta, eivät vaikuttaneet hiiriin (20). Vastaava tulos havaittiin hiirillä, joiden suolistomikrobiomi oli ensin tuhottu mikrobilääkkeillä (21). PD-1-ligandi (PD-L1) -hoitoa saaneita melanoomapotilaita tutkittaessakin on havaittu, että mikrobiomilla on yhteys hoidon tehoon (22).

Syöpäimmuuniteetin aktivoiminen rokottamalla

Syöpärokotteet hyödyntävät syöpäsoluissa mutatoituneita tai poikkeavalla tavalla ilmeneviä pintaproteiineja, jotka toimivat antigeeneina immuunijärjestelmän aktivoinnille ja aiheuttavat spesifisen immuunivasteen syöpäsolujen tuhoamiseksi. Tuumoriantigeenit jaetaan proteiineihin, jotka esiintyvät solun pinnalla joko poikkeavassa muodossa (kasvainspesifiset antigeenit) tai poikkeuksellisissa määrin (kasvaimiin liittyvät antigeenit) (23). Parhaassa tapauksessa syöpävästean stimuloimiseen voidaan käyttää antigeenia, joka ilmenee vain syöpäsolukossa, jolloin immuunipuolustus ei äidy tuhoamaan potilaan omaa solukkoa.

Nykyisin useimmat syöpärokotteet perustuvat epäspesifiseen immuunivasteen tehostamiseen. Terapeuttinen syöpärokote sipuleuseeli T on hyväksytty hormonihoitoon reagoimattoman eturauhassyövän hoitoon Yhdysvalloissa vuonna 2010, mutta Euroopassa sen markkinointi on lopetettu. Sipuleuseeli T -hoidossa potilaan dendriittisoluja stimuloidaan eturauhasen happamalla fosfaatasilla (prostate acid phosphatase, PAP) ja granulositytti-makrofagikasvutekijällä (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) ex vivo. Nämä esikäsitellyt dendriittisolut tehostavat syöväälle spesifistä immuunivastetta. Vaikka vaikutusmekanismi on osin epäselvä, osa potilaista on hyötynyt hoidosta (24).

Toinen immuunivastetta tehostava hoito, talimogeenilaherparepveekki (TVEC), on muokattu herpes simplex -virus, joka monistuu pääasiassa syöpäsoluissa ja stimuloi GM-CSF-molekyylin ilmenemistä. GM-CSF tehostaa tuumoriantigeenien esittelyä dendriittisolujen

Ydinasiat

- ▶ Syövän hoito kehon oman puolustusjärjestelmän avulla on parantanut useiden syöpien ennustetta.
- ▶ Useille kasvaimille muodostuu immuunivastetta jähdyttävä mikroympäristö, joka heikentää immunologisten hoitojen tehoa.
- ▶ Tulevaisuuden hoitojen tulee saada kasvain immunologisesti vastaanottavaiseksi hyödyntämällä sen mikroympäristön yksilöllisiä piirteitä.
- ▶ Pitkäaikaiset hoitotulokset vaativat syövän immunosuppression estämistä ja syövän immunologisen tuhoamisen laukaisemista, antigeenien esittelyn tehostamista sekä pitkäkestoisen T-solumuistin luomista.

pinnalla samalla kun onkolyttinen virus tuhoaa syöpäsoluja (25). Tuhoutuvat syöpäsolut vapauttavat syöpäkudokseen antigeeneja, mikä mahdollisesti tehostaa immuunivastetta. TVEC on tarkoitettu leikkaushoitoon soveltumattoman levinneen ihomelanooman hoitoon, mutta se ei yksinään paranna merkittävästi elinajan odotetta (26). Vaikka TVEC ei yksinään riitä potilaiden hoidossa, useita kokeita sen käytöstä yhdistelmähoitona on käynnissä.

Spesifisistä rokotteista antigeeni NY-ESO-1 (New York esophageal squamous cell carcinoma 1) on edennyt kliinisiin kokeisiin useiden eri syöpien hoidossa. NY-ESO-1 kuuluu syöpä-kivesantigeeneihin eli se ilmenee poikkeavalla tavalla useissa eri syövässä, muttei juurikaan normaaleissa kudoksissa. Mielenkiintoisimmat kliiniset kokeet on kartoitettu katsausartikkelissa (27).

Yksilöityjen, antigeenispesifisten syöpärokotteiden tuottaminen on nykyisin kallista ja hidasta. Harvinaisempien mutaatioiden aiheuttamien syöpien tuhoamiseksi olisi kyettävä luotettavasti ennustamaan eri antigeenien tehokkuus. Tämä riippuu esimerkiksi antigeenin määrästä ja saavutettavuudesta syöpäsolun

pinnalla. Tulevaisuudessa bioinformaattiset menetelmät mahdollistanevat lupaavimpien rokotteiden valikoinnin syöpäkudoksen antigeeneistä. Näitä antigeeneja voidaan tuottaa virus- ja DNA-rokotevälitteisesti, jolloin antigeenistimulaatio voidaan toteuttaa potilaan omassa kehossa rokotevasteen laukaisemiseksi (23).

Adoptiivinen soluterapia valmentaa solut tunnistamaan syövän

Adoptiivisessa soluterapiassa viljelmässä kasvatettuja, potilaan omia tai luovuttajalta saatuja immuunisoluja muunnellaan, erilaistetaan tai valmennetaan ex vivo tunnistamaan syöpäsoluja ennen niiden siirtämistä potilaaseen. T-solujen lisäksi voidaan hyödyntää esimerkiksi dendriittisoluja. Koska viimeaikaiset artikkelit Aikakauskirjassa ovat kuvanneet T-soluihin perustuvaa hoitoa, emme käy sitä tässä kirjoituksessa yksityiskohtaisesti läpi (7,28).

Adoptiivinen soluterapia voidaan toteuttaa muun muassa kasvaimen tunkeutuvilla lymfosyyteillä (TIL), mutta siihen voidaan käyttää myös muokattuja T-soluja, joihin on lisätty siirtogeeninen T-solureseptori (T-cell receptor therapy, TCR), tai kimeerinen antigeenireseptori (chimeric antigen receptor, CAR) -proteiini. Myös muita muokattuja soluja, kuten luonnollisia tappajasoluja, joihin on lisätty CAR (CAR-NK-soluja), voidaan räätälöidä ja käyttää syövän tuhoamiseen. Vaikka merkittävää hyötyä on saatu esimerkiksi leukemioiden hoidossa, adoptiivisesta soluterapiasta on toistaiseksi havaittu olevan vain rajallisesti hyötyä kiinteiden kasvainten hoidossa, mikä johtuu kasvainsolukon immuunivastetta hiljentävästä mikroympäristöstä (28).

Käynnissä olevat kliiniset kokeet tähtäävät myös T-soluhoidosten haittavaikutusten rajaamiseen. CAR-T-soluhoidoihin liittyy merkittäviä riskejä, sillä esimerkiksi eräässä kokeessa viisi potilasta kuoli aivoödeemaan (29,30). T-soluhoidosten merkittävin haitta on autoimmuunivaste, joka johtuu osittain siitä, ettei muunneltuja T-soluja voida poistaa elimistöstä hoidon päätyttyä. T-soluhoidosten haittoja voitaisiin hallita esimerkiksi kemiallisesti aktivoitavien itsemurha- tai aktivointikytkimien avulla (31).

Lisäksi reseptorien spesifisyyden lisääminen esimerkiksi kahden eri tunnistusreseptorin yhdistämisellä voisi lisätä immuunivasteen spesifisyyttä (31).

Tulevaisuuden haasteisiin kuuluu myös CAR-T-solujen kustannustehokkuuden parantaminen. Nykyisten menetelmien avulla tuotantoon kuluu jopa viikkoja, ja yhden hoidon hinta on noin 320 000 euroa (32). CAR-T-hoitoa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa käsiteltiin Aikakauskirjassa hiljattain (32).


Syövän mikroympäristö immuunihoidon tehon määrittäjänä

Kiinteän syövän mikroympäristö koostuu paitsi rakenteellisesta soluväliaineesta, myös fibroblasteista ja immuunijärjestelmän soluista. Kuten muissakin kudoksissa, solujen keskinäisestä viestinnästä vastaavat sytokiinit ja kasvutekijät vaikuttavat merkittävästi immuunisolujen käyttäytymiseen myös syöpäkasvainten läheisyydessä. Manipuloimalla mikroympäristöään syöpä estää immuunijärjestelmän tuhoajasolujen pääsyn kudokseen tai niiden aktivoitumisen, ja näin ollen syöpäsolujen joutumisen immuunijärjestelmän kynsiin (33). Immunosuppression indikaattoreita voivat olla esimerkiksi immunosuppressiivinen sytokiini profiili sekä regulatoristen immuunisolujen läsnäolo kasvaimessa. T-solujen läsnäolo kudoksessa ilman havaittavaa immuunivastetta on myös indikaatio immuuniaktivaation rajoittumisesta.

Mikroympäristön koostumuksen huomioon ottava luokittelujärjestelmä voisi toimia ohjeistuksena syövän immunologisen hoidon valinnassa. Syövän mikroympäristön koostumusta tarkastelemalla voidaan tulevaisuudessa ennustaa kasvaimen immuunihoitovastetta ja valita sopiva hoitostrategia. Immuunivastetta stimuloivat hoidot voivat tällöin aktivoida mikroympäristön hiljentämän immuunivasteen ja laukaista syöpäsolujen tuhoamisen.

Parhaan hoitovaihtoehdon valinnan tueksi tarvitaan kansainvälisesti harmonisoitu syöpäsolukon immunologiaan perustuva luokittelujärjestelmä, joka ennustaa immuunihoidon vastetta. Tällaista järjestelmää validoimaan on

TAULUKKO 2. Kasvainten T-soluihin perustuva luokittelu (36).

<p>Kuuma (hot immune tumours) Kasvaimessa paljon T-soluja ja sytotoksisia soluja CTLA-4:n, TIM-3:n, LAG-3:n tai PD:1:n lisääntynyt ilmentyminen (T-solusuppressio)</p> <p>Muuntunut immunosuppressoitunut (altered-immunosuppressed immune tumours) T-solujen ja sytotoksisten T-solujen määrä kasvainkudoksessa rajoittunut Kasvaimessa estäviä komponentteja, kuten IL-10, VEGF tai TGF-β tai immunosuppressoivia soluja CTLA-4:n, TIM-3:n, LAG-3:n tai PD:1:n lisääntynyt ilmentyminen</p> <p>Muuntunut sulkeutunut (altered-excluded immune tumours) T-soluja löytyy vain kasvainkudoksen rajapinnalta Poikkeava geneettinen ja epigeneettinen säätely Onkogeenisten signaalintireittien aktivoituminen Poikkeava vaskularisaatio ja hypoksia</p> <p>Kylmä (cold immune tumours) T-soluja ei löydy kasvainkudoksesta eikä sen rajapinnalta Rajoittunut T-solujen aktivaatio (pieni mutaatiokuormitus, rajoittunut antigeenin esittely)</p>	
---	---

CTLA-4 = T-lymfosyyttien sytotoksinen antigeeni 4, IL = interleukiini, LAG-3 = lymfosyytteri aktivoiva geeni 3, PD-1 = ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1, TGF = transmorfoiva kasvutekijä, TIM-3 = T-solussa esiintyvä immunoglobuliini- ja musiinidomeeni 3, VEGF = verisuonen endoteelikasvutekijä

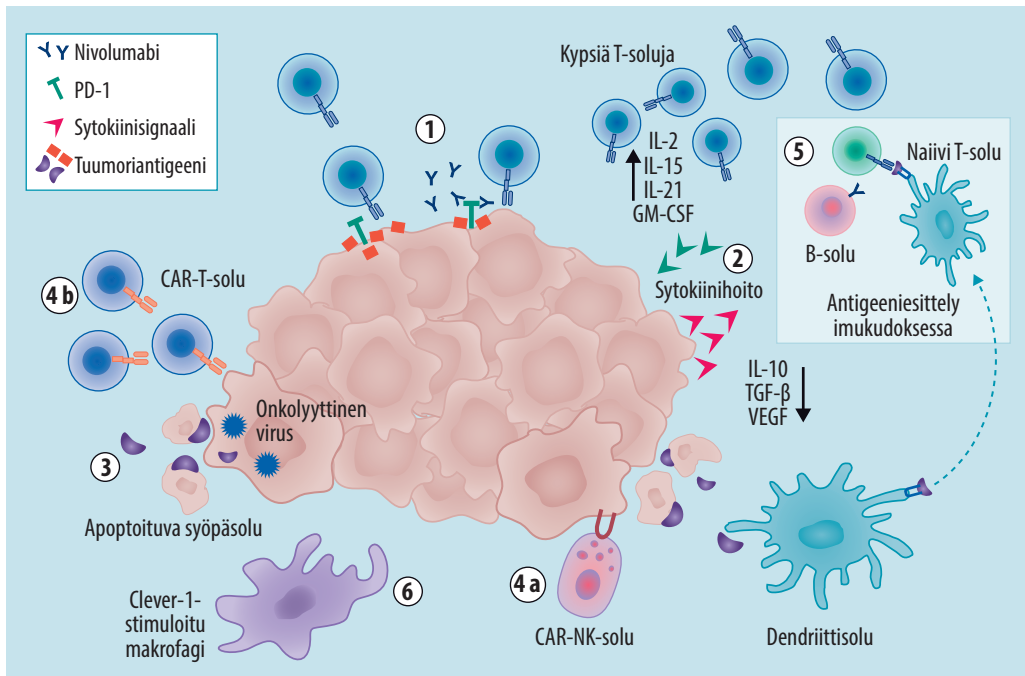
perustettu muun muassa Immunoscore-konsortio (www.immunoscore.org), johon kuuluu useita kansainvälisiä syöpätutkijoiden järjestöjä sekä esimerkiksi Yhdysvaltain terveysvirasto NIH. Immunoscore-luokittelu perustuu kahden T-lymfosyyttipopulaation (CD3 ja CD8) kvantifiointiin kasvaimen keskustassa ja sen reunamilla (34). Immunoscore-konsortion esittämä TNM-Immunoscore-luokittelu on osoittautunut merkittäväksi ennusteelliseksi työkaluksi kolorektaalisyövän osalta (34). Muitakin luokitteluasteikkoja on esitetty, esimerkiksi TIME-luokittelu (Tumor Immunity in the MicroEnvironment), joka perustuu TIL-solujen ja PD-1:n ilmentymiseen kudoksessa (35).

Tulevaisuudessa luokitteluasteikot perustuvat todennäköisesti monimuuttujamalleihin. Immunoscoren laatijat ovatkin jo ehdottaneet yhtä useamman muuttujan asteikkoa: kasvainten luokittelua kuumaan, muuntuneeseen sulkeutuneeseen, muuntuneeseen suppressoituneeseen tai kylmään, ja sen perustana on Immunoscore-luokittelu, jonka pääpiirteet esitetään **TAULUKOSSA 2** (36). Kuumissa kasvaimissa T-soluja on läsnä kasvainkudoksessa, jossa ilmenee myös immunosuppressiivisia molekyylejä (esimerkiksi CTLA-4 ja PD-1). Tällöin

immuunivaste voidaan tehokkaasti aktivoida immuuniaktivaation vapauttajien avulla.

Kylmissä kasvaimissa T-soluja ei ole kasvaimessa eikä sen rajapinnoilla ja kasvaimen antigeenisuus on vähäinen, jolloin hyöty immuuniaktivaation vapauttajista on rajallinen. Kylmien kasvainten aktivoimiseksi on paitsi aktivoitava kasvainsolukon antigeenisuus myös saatava immuunipuolustus hyökkäämään sitä vastaan. Tämän voisi toteuttaa esimerkiksi yhdistetyn syöpärokotteen ja T-soluterapian avulla. Muuntuneen, suppressoituneen syövän yhteydessä mikroympäristö on hyvin immunosuppressiivinen ja solukossa on läsnä immunosuppressiivisia soluja. Muuntuneessa, sulkeutuneessa syövässä T-solut on puolestaan suljettu pois kasvaimen stroomasta.

Pelkkä immunologisiin muuttujiin perustuva luokittelu ei toki riitä, vaan on olennaista selvittää, kuinka kasvaimen immuunivastetta voitaisiin parantaa eli kuinka kylmät kasvaimet voidaan muuttaa kuumiksi. Immunologisesti kylmien syöpien hoitovasteen aktivoimiseksi voitaisiin yhdistää useita eri hoitomenetelmiä (36,37). Näiden tavoitteena olisi aktivoida kehon immuunivaste syöpäsolumuutausta vastaan eli muuttaa kasvain kylmästä kuumaksi.



KUVA. Syöpäkudoksen immunologinen hoito tapahtuu usealla rintamalla. 1. Immuuniaktivaation vapauttajat, kuten PD-1-vasta-aine nivolumabi, estävät T-solujen estämisen ja aktivoivat immuunivastetta. 2. Sytokiinit aktivoivat immuunivasteen soluja. 3. Onkolyttiset virukset aktivoivat antigeenien vapautumista kudokseen tappamalla syöpäsoluja. 4 a ja b. In vitro -stimuloidut CAR-T- ja NK-solut tunnistavat syöpäsolut ja tuhoavat ne lisäämällä antigeenien tunnistamista ja esittelyä dendriittisolujen HLA-molekyyleissä. 5. Dendriittisolut esittelevät vapautuneet antigeenit B- ja T-soluille imukudoksissa ja kypsytävät T-solut tunnistavat syöpäsolut, jolloin immuunivälitteinen tuhoaminen aktivoituu. B-solut puolestaan tuottavat tehokkaan muistivasteen, joka estää relapsin. CAR = kimeerinen antigeenireseptori; Clever-1 = common lymphatic endothelial and vascular endothelial receptor 1; GM-CSF = granulositytti-makrofagikasvutekijä; IL = interleukiini; PD-1 = ohjelmoituneen solukuoleman reseptori 1; TGF = transmorfoiva kasvutekijä; VEGF = verisuonen endoteelikasvutekijä

Immuuniaktivaation vapauttajien avulla voidaan purkaa immunosuppressio syövän mikroympäristössä, jota voidaan muokata kasvutekijöiden avulla läpäisevämmäksi. Syöpäsolujen antigeenisuutta ja immuunivälitteistä tunnistamista voidaan tehostaa immuunivasteen epäspesifisellä stimuloinnilla. **KUVASSA** esitämme tiivistetysti immuunipuolustuksen aktivoimisen strategioita. Sädehoidolla, kemoterapialla tai esimerkiksi virushoidon avulla voidaan puolestaan tuhota syöpäsoluja ja näin lisätä tuumoriantigeenien vapautumista kudokseen. Tämän lisäksi sytotoksisten T-solujen ja dendriittisolujen rekrytointia syöpäkudokseen voidaan tehostaa sytokiinihoidoilla. Kylmien kasvainten immuunivaste saadaan tulevaisuudessa herätetyksi systemaattisen hoitostrategian avulla, kun ymmärrystä mikroympäristöstä karttuu.

Pysyvä hoitovaste yhdistelmähoidoilla

Koska syövät ovat usein heterogeenisiä, on vaarana, että immuunihoidosta selvinneet solut aiheuttavat relapsin. Syövän täydellinen tuhoaminen tai hallinnassa pitäminen onkin saatettava usean eri hoidon avulla, jotta kaikki syöpäsolut saadaan tuhottua ja saadaan aikaan muistivaste, joka estää relapsin. Onkin ehdotettu, että syöpää vastaan pitäisi hyökätä usealla eri rintamalla (7,36,38). Moniportaisen tuhoamisen tavoitteet olisivat syövän immunosuppression estäminen, syövän immunologisen tuhoamisen laukaiseminen, antigeenien esittelyn tehostaminen sekä immunologisen muistin tehostaminen (36,38). Sädehoidon, kemoterapian tai esimerkiksi onkolyttisten virushoito-

jen yhdistäminen immuunihoidon voisi myös tehostaa syövän immuunivasteen muodostumista (36,38).

Oikean hoitostrategian valinnalla voitaisiin paitsi tehostaa syövän eliminoimista myös vähentää hoidon haittavaikutuksia ja parantaa tuloksia. Viitteitä tästä antaa esimerkiksi kliininen koe, jossa potilaiden, jotka olivat saaneet ensin PD-1-vasta-aine nivolumabia ja sitten CTLA-4 vasta-aine ipilimumabia, 12 kuukauden elossaolo-osuus parani verrattuna potilaisiin, jotka olivat saaneet niitä päinvastaisessa järjestyksessä (37). Useita immuunihoidoja yhdistävä hiirikoe on puolestaan osoittanut, että hankinnaisen ja synnynnäisen immuunivasteen aktivoinnilla on pystytty tuhoamaan myös kiinteitä kasvaimia (39).

Immunologisten hoitojen haittavaikutukset ovat erilaisia kuin tavanomaisten syöpähoitojen, mutta pahimmillaan jopa fataaleja (40,41). Immunologisten hoitojen pitkäaikaiset haitta-

vaikutukset tunnetaan kuitenkin vielä puutteellisesti, mutta tietämys luonnollisesti lisääntyy hoitojen yleistyessä.

Lopuksi

Immunologiset hoidot toimivat monissa syö-
vissä mutta vain osalla potilaista. Viimeaikaiset havainnot ovat osoittaneet, että syövän ja varsinakin kiinteiden kasvainten mikroympäristö pystyy tehokkaasti estämään immuunijärjestelmän tunnistamisen sekä kasvaimen eliminoinnin ja rajoittaa siten hoidon onnistumista. Tehokas hyökkäys syöpäkasvainta vastaan vaatii syövän mikroympäristön yksilökohtaista tuntemusta ja useiden hoitojen yhdistämistä sen perusteella. Jaamme Coleyn näkemyksen vuosisadan takaa: ”Vaikka tulokset eivät ole olleet niin tyydyttäviä kuin täydellisyyttä etsivä haluaisi, ne oikeuttavat perusteellisempaan tutkimukseen kuin mitä aiemmin on tehty.” ■

MERI UUSI-MÄKELÄ, FM (bioteknologia)

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta,
Tampereen yliopisto
Twitter: @meriusimakela

MIKA RÄMET, kokeellisen immunologian professori, lastentautiopin professori

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta,
Tampereen yliopisto
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja
Oulun yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Meri Uusi-Mäkelä: Ei sidonnaisuuksia

Mika Rämet: Luottamustoimet (Biotieteiden, terveyden ja ympäristön tutkimuksen toimikunnan jäsen, Suomen Akatemia ja tähän liittyen useiden akatemiaohjelmien johtokunnan puheenjohtajuuksia, Apurahalautakunnan pj, Stiftelsen Alma och K. A. Snellman Säätiö VTR-seurantaryhmän jäsen, STM), hankkeet (MEDigi-hanke, lastentautialojen jaoston pj)

SUMMARY

Future of cancer immunotherapy – turning cold immune tumours to hot

In healthy tissues, immune cells eradicate premalignant cells. Growing understanding of the negative regulation of cellular immunity has provided an opportunity to use immune checkpoint inhibitors as effective means to treat cancer. Unfortunately, the efficacy of these treatments is often not permanent as the tumour microenvironment becomes immunosuppressive. In other words, the tumour becomes immunologically cold. One major goal for future cancer treatments is to be able to make cancer cells visible again for the immune system with the help of detailed characterization of the tumour microenvironment.

KIRJALLISUUTTA

1. Coley WB. The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the streptococcus erysipelas and the bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med* 1910;3:1-48.
2. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970; 13:1-27.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 114:646-74.
4. Meri S, Mustjoki S. Lääketieteen Nobel syövään immunoterapian kehittäjille. *Duodecim* 2018;134:2225-8.
5. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734-6.
6. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12293-7.
7. Utraiainen M, Rämert R. Immuno-onkologia – hopealuoteja vai joukkotouhoaseita? *Duodecim* 2016;132:721-8.
8. Klein G, Sjögren HO, Klein E, et al. Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. *Cancer Res* 1960;20:1561-72.
9. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;245: 1643-7.
10. Smith SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.
11. Younes A, Santor A, Zinzani PL, et al. Checkmate 205: nivolumab (nivo) in classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV) - a phase 2 study. *J Clin Oncol* 2016;34:7535.
12. Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4199-206.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
14. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547:217.
15. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:187-94.
16. He Y, Cao J, Zhao C, et al. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. *Onco Targets Ther* 2018;11:7005-9.
17. Long L, Zhang X, Chen F, et al. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer* 2018;9:176-89.
18. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379:1711-21.
19. Karikoski M, Marttilä-Ichihara F, Elima K, et al. Clever-1/stablin-1 controls cancer growth and metastasis. *Clin Cancer Res* 2014;20:6452-64.
20. Vetzizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079-84.
21. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-7.
22. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359:97-103.
23. Lopes A, Vandermeulen G, Preat V. Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38:146.
24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
25. Conry RM, Westbrook B, McKee S, et al. Talimogene laherparepvec: first in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:839-46.
26. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2780-8.
27. Thomas R, Al-Khadairi G, Roelands J, et al. NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives. *Front Immunol* 2018;9:947.
28. Korhonen M, Keränen M, Vetteranta K, et al. Syövään immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592-9.
29. Clinical Trials. Study evaluating the efficacy and safety of JCAR015 in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) (ROCKET). US National Library of Medicine, julkaistu verkossa 19.7.2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02535364>.
30. Dengler R. Cancer immunotherapy company tries to explain deaths in recent trial. *Science*, julkaistu verkossa 17.11.2017. DOI:10.1126/science.aar5192.
31. Gowrishankar K, Birtwistle L, Micklethwaite K. Manipulating the tumor microenvironment by adoptive cell transfer of CAR T-cells. *Mamm Genome* 2018;29:739-56.
32. Leppä S, Vetteranta K. CAR-T-soluhoido - mitä ja millä hinnalla? *Duodecim* 2019; 135:1202-6.
33. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015;348:74-80.
34. Pagés F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018;391:2128-39.
35. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24:541-50.
36. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:197-218.
37. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:943-55.
38. Smyth MJ, Ngiew SF, Ribas A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:143-58.
39. Moynihan KD, Opel CF, Szeto GL, et al. Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses. *Nat Med* 2016;22:1402-12.
40. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nature Med* 2017; 23:540.
41. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA* 2018;320:1702-3.