

<https://helda.helsinki.fi>

---

## T-solut ja syöpä - miksi tappajat uupuvat?

Brück, Oscar

2016

---

Brück , O , Keränen , M , Dufva , O , Kreutzman , A & Mustjoki , S 2016 , ' T-solut ja syöpä - miksi tappajat uupuvat? ' , Duodecim , Vuosikerta. 132 , Nro 21 , Sivut 1984-1992 . < <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo13382.pdf> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/229981>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Oscar Brück, Mikko Keränen, Olli Dufva, Anna Kreutzman ja Satu Mustjoki

## T-solut ja syöpä – miksi tappajat uupuvat?

Immuunijärjestelmä huolehtii elimistön puolustuksesta taudinaiheuttajia ja muuntuneita soluja vastaan. Syövän synty vaatii syöpäsolulta kykyä välttää puolustusjärjestelmän tunnistukselta ja ennen kaikkea T-solujen välittämältä solutuholta. Useimmissa syöpätyypeissä suuri T-solujen määrä kasvainkudoksessa liittyy suotuisampaan elinajan odotteeseen. Syövän mikroympäristön ja T-solujen toiminnan syvempi ymmärtäminen on lisännyt puolustusjärjestelmää hyödyntävien lääkkeiden lukumäärää ja luonut uuden onkologisen hoitomuodon solunsalpaajien, täsmälääkkeiden, kirurgisen hoidon ja sädehoidon rinnalle.

**N**ykytalonian isänä pidetty Rudolf Virchow huomasi 1800-luvulla lymfositien rikastuvan syöpäkudokseen merkinä tulehdusreaktiosta. Myöhemmin havaittiin lymfositien ja erityisesti T-solujen taistelevan syöpää vastaan ja huolehtivan immunologisesta muistista.

Pienin edistysaskelin on opittu ymmärtämään T-solujen säätelyä yhä yksityiskohtaisemmin, ja siten erilaiset immunologiset hoidot ovat lisääntyneet viime vuosikymmenen kuluessa. T-solujen säätelyyn kohdistuvilla lääkeaineilla (immuuniaktivaation vapauttajat, immune checkpoint inhibitors) on saavutettu pitkäkestoisia ja jopa täydellisiä hoitovasteita erityisesti laajalle levinneen melanooman hoidossa.

Syöpäkasvaimen tunkeutuvia TIL-soluja (tumor-infiltrating lymphocytes) on opittu eristämään, kasvattamaan, muokkaamaan ja palauttamaan takaisin potilaaseen. Toinen lupaava innovaatio etenkin hematologisten syöpien hoidossa ovat kaksoisspesifiset vasta-aineet, jotka yhdistävät potilaan T-solun ja syöpäsolun pinta-antigeenin. T-solubiologian onnistunut soveltaminen kliiniseen käyttöön on vahvistanut T-solujen merkityksen syövän hallinnassa ja nujertamisessa.

### Elimistön tehokkaimpia ja tarkimpia tappajia

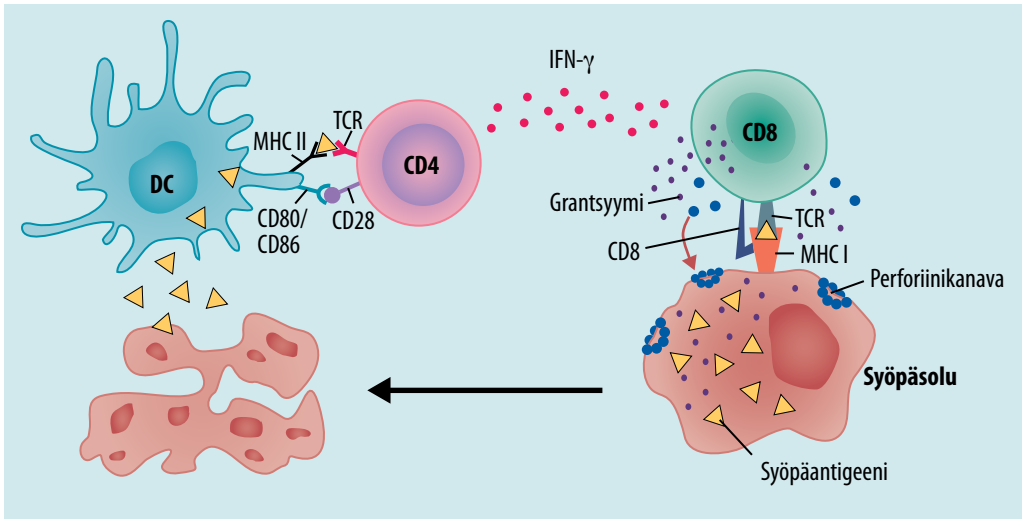
Veren valkosoluista noin 30 % on lymfosittejä, joista 75 % on T-soluja. Elimistön  $2 \times 10^{12}$

lymfosyyttiä takaavat sen, että lähes kaikkia vieraita antigeeneja tunnistaa spesifinen T-solu. T-soluja on tehtävältään ja erilaistumisasteeltaan hyvin monenlaisia. Tärkeimmät T-solujen alaluokat ovat auttaja-T-solut ja tappaja-T-solut, joilla on pinnallaan vastaavasti CD4- ja CD8-molekyylit. Auttaja-T-solut tunnistavat antigeeneja dendriittisolujen ja makrofagien MHC II -molekyylillä ja tappaja-T-solut sen sijaan kaikkien tumallisten solujen MHC I -molekyylillä. Auttaja-T-solujen tehtävä on ohjata immuunivasteen laatua, intensiteettiä ja kestoa. Tappaja-T-soluja tarvitaan puolestaan soluvälitteiseen immunitettiin solunsisäisten patogeeneiden ja syöpäsolujen tuhoamiseksi. Muita merkittäviä T-solujen alaluokkia ovat säätelijä-T-solut, luonnolliset tappaja-T-solut ja gamma-delta-T-solut.

T-solut voidaan lisäksi ryhmitellä toiminnallisiin alaluokkiin, kuten erilaisiin muisti- ja efektorisolupopulaatioihin. Rajanveto näiden ryhmien välille on kuitenkin keinotekoisia, sillä todellisuudessa T-solut muodostavat jatkumon erilaistumattomien (naiivien) ja erilaistuneiden solujen välillä.

### Syöpäantigeenit aktivoivat T-solut

T-soluvasteen kehittyminen syöpää vastaan on monivaiheinen tapahtumaketju (KUVA 1). Naiivin T-solun täytyy ensin tunnistaa vieras syöpäantigeeni, aktivoitua, jakaantua ja siirtyä taistelemaan muuntuneita syöpäsoluja vas-



**KUVA 1.** T-solut tunnistavat syöpäsolujen antigeeneja. Syöpäsolut erittävät kasvaessaan ja kuollessaan antigeeneja. Antigeenia esittelevät solut, kuten dendriittisolut (DC), fagosytoivat niitä ympäristöstään ja esittelevät niitä MHC II -molekyylin välityksellä

auttaja-T-soluille (CD4). Ne erittävät aktivoituessaan gammainterferonia (IFN- $\gamma$ ) ja muita sytokiineja, jotka puolestaan kohdentavat tappaja-T-soluja (CD8) tuhoamaan solunsisäisiä patogeeneja ja syöpäsoluja erittämällä muun muassa grantsyymiä ja perforiinia.

taan samalla, kun nämä rakentavat ympärilleen puolustusjärjestelmän toimintaa lamauttavan mikroympäristön.

Syöpäantigeeneja on monenlaisia. T-solu voi tunnistaa mutatoituneen, täysin uudenlaisen proteiinin (neoantigeeni) tai ajallisesti tai anatomisesti väärässä paikassa ilmenevän proteiinin (sikiökehityksen aikaiset proteiinit, syöpäitusoluantigeenit) sitoutuneena syöpäsolun pinnan MHC I -molekyyliin. Syöpäsolut voivat myös erittää antigeeneja ja vapauttaa niitä kuollessaan. Tällöin ne päätyvät antigeeneja esittelevien solujen fagosytoosiin myötä ensisijaisesti MHC II -molekyyliin. Syöpäsolut voivat myös tuottaa moninkertaisia määriä terveissä kudoksissa normaalisti vähäisesti esiintyviä proteiineja. Näitä antigeeneja kohtaan ei ole kehittynyt täydellistä toleranssia, mikä johtaa autoreaktiivisten T-solujen kehittymiseen (1).

Dendriittisolut ovat tärkeimpiä antigeenia esitteleviä soluja, mutta syövässä niiden toiminta häiriintyy monin tavoin. Etenkin syövä kehityksen alkuvaiheessa puolustusjärjestelmää aktivoivia antigeeneja on rajallisesti ja dendriittisolun voi olla vaikea löytää niitä. Myöhemmin syöpäsolut ja erityisesti syövä

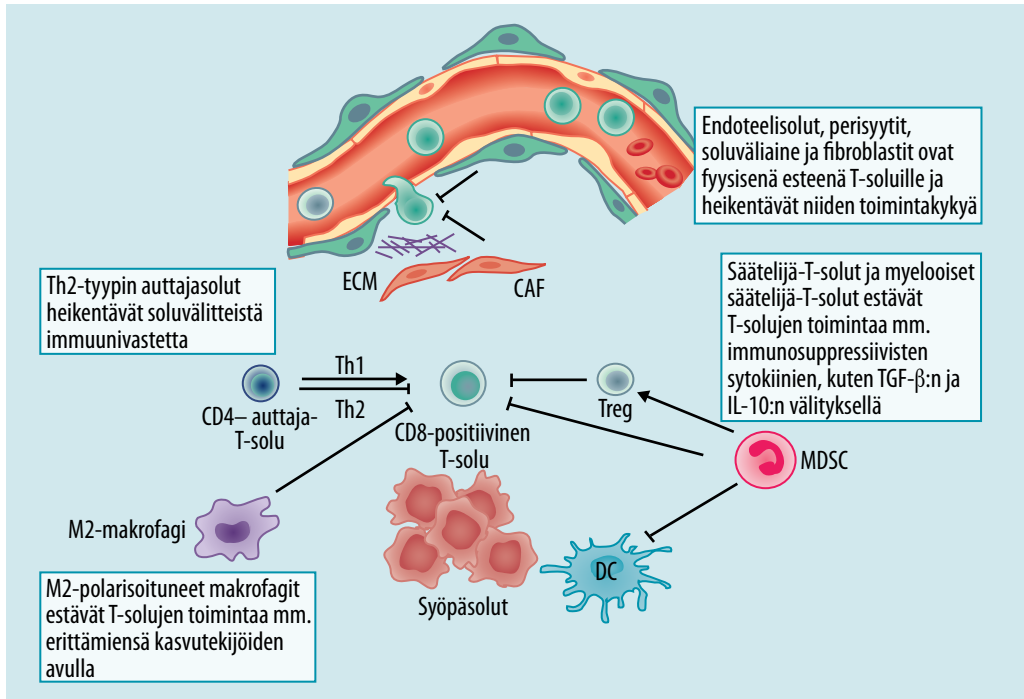
mikroympäristössä vaikuttavat tekijät häiritsevät dendriittisolujen toimintaa, jolloin nämä muuttuvat immuunivastetta lamaaviksi (2).

Antigeenin esittely naiiville T-solulle tapahtuu sentraalisissa lymfaattisissa kudoksissa, kuten pernassa ja imusolmukkeessa. Aktivoiduttuaan dendriittisolu kulkeutuu imusolmukkeeseen esitelläkseen fagosytoimiaan antigeeneja stimuloiden sekä auttaja- että tappaja-T-soluja.

Antigeenin esittelyn lopputulokseen vaikuttavat T-solun ja antigeenia esittelevän solun väliset aktivoivat ja estävät signaalit. Aktivoiduttuaan T-solut ilmentävät estävää CTLA-4-reseptoria, jonka aktivoituminen dendriittisolun CD80- ja CD86-molekyyliden välityksellä rajoittaa T-solujen aktivaatiota ja proliferaatiota. Näin elimistö pystyy säätelemään sekä immuunivasteen voimakkuutta että kestoja jo sentraalisissa lymfaattisissa kudoksissa.

## Syövä mikroympäristö estää T-solujen toimintaa

Syöpäsolut, tulehdussolut, tukisolut ja soluväliaine muodostavat toiminnaltaan hyvin monimutkaisen syövä mikroympäristön. Tu-



**KUVA 2.** Syövän mikroympäristö estää T-soluja. Syöpäsolut estävät efektori-T-soluja sekä suoraan että säätelijä-T-solujen (Treg), myeloosien estäjäsolujen (MDSC), M2-tyypin makrofagien, fibroblastien (CAF), dendriittisolujen (DC), endoteelisolujen ja perisyyttien

välityksellä. Auttaja-T-solujen (Th) ohjelmoituminen Th2-fenotyypin suuntaan kohdentaa immuunivastetta solun ulkopuolisten patogeneenien tuhoamiseksi syöpäsolujen tunnistamisen ja tuhoamisen kustannuksella. ECM = soluväliaine (3).

keakseen omaa kasvuaan ja suojautuakseen immuunijärjestelmän hyökkäyksiltä syöpäsolut koordinoivat mikroympäristönsä koostumusta ja eri solujen välistä monimutkaista vuorovaikutusta (KUVA 2) (3).

Tulehdusreaktio houkuttelee T-soluja syöpäkudokseen, mutta mikroympäristön rakenteet voivat fyysisesti estää niiden pääsyn kontaktiin syöpäsolujen kanssa. Ensimmäisenä esteenä T-solujen ja syöpäsolujen välillä on verisuoniston endoteeli. Sitä ympäröivät perisyytit, jotka pintamolekyyleillään ja välittäjäaineillaan estävät puolustusjärjestelmää tunkeutumasta syöpäkudokseen.

Syöpäsolujen kontrolloimat fibroblastit rakentavat kasvaimen ympärille ja sisälle ulottuvan stroomaverkoston soluväliaineen. Kiinteiden kasvainten sidekudoksisen strooman rakenne on kuin suunniteltu mahdollistamaan maksimaalinen vaskularisaatio syöpäsolujen

läheisyyteen. Toisaalta tiiviimmät fibronektiinistä ja kollageenista koostuvat stroomavyöhykkeet estävät tehokkaasti T-solujen kulkeutumista kiinteiden kasvainten ytimeen (4).

Syövän mikroympäristöön kertyy lukuisia ja tyypiltään erilaisia immunosuppressiivisia soluja. Kun T-solut onnistuvat tunkeutumaan kasvaimen sisälle, mikroympäristön solut pyrkivät estämään niiden aktivoitumisen solu- ja sytokiinivälitteisillä mekanismeilla. Erityiset immunosuppressiiviset dendriittisolut eivät ilmennä riittävästi kostimulatorisia molekyylejä, mikä johtaa T-solujen toimintakyvyttömyyteen eli anergiaan. Tulehduksen kroonistuessa syöpäsolut ilmentävät entistä enemmän "tarkistus-pistemolekyylejä", kuten PD-L1:tä ja PD-L2:tä, jotka sitoutuessaan T-solujen PD-1-reseptoriin uuvuttavat nämä (ekshaustio) (5).

Osa alkujaan syöpäsoluja metsästävästä immuunisoluista saattaa erilaistua syövän kas-

## Ydinasiat

- ▶ T-solujen määrä kasvaimessa korreloi potilaan kliiniseen ennusteeseen.
- ▶ Kasvaimen mikroympäristö tukee syöpäsolujen kasvua ja estää T-solujen toimintaa.
- ▶ Mikroympäristön ja T-solujen toimintaperiaatteiden ymmärtäminen on luonut uusia immunoterapeuttisia lääkkeitä ja immunologisia soluhoidoja, joilla on mahdollista saavuttaa pitkäkestoisia vasteita.

vua tukeviksi (KUVA 2). Tulehdusta lisäävät M1-tyypin makrofagit ja auttaja-T-solut voivat muuttua immunosuppressiivisiksi M2-tyypin makrofageiksi ja säätelijä-T-soluiksi. Tärkeisiin T-solujen toimintaa estäviin solutyyppeihin kuuluvat myös myelooiset estäjäsolut (6).

## T-solut biomarkkereina

Immuunijärjestelmän kyky tuhota syöpäsoluja vaihtelee suuresti sen mukaan, mitkä immuunisolut ovat hakeutuneet syöpäkudokseen. Tällä on merkitystä myös syöpäpotilaiden ennusteen kannalta. Tarkastelemalla eri syöpien mikroympäristön immuunisolujen korrelaatiota eloonjäämiseen havaittiin kiinteiden kasvaimien ytimessä ja rajapinnassa sijaitsevien tappaja- ja muisti-T-solujen liittyvän pidempään elinajan odotteeseen (7). Histologisten tulosten pohjalta kehitetty ennusteellinen Immunoscore-työkalu on parhaiten validoitu paksusuolisyyövän tutkimiseen, jossa sen ennusteellisen tarkkuuden on osoitettu olevan joissakin tapauksissa jopa tavanomaista TNM-luokitusta parempi (8,9). Etenevä monikeskustutkimus selvittää Immunoscoren liittämistä TNM-luokitukseen uuden TNM-I-luokituksen luomiseksi kliiniseen käyttöön (10).

Laaja, kymmeniä syöpätyyppejä kattava geenien ilmentymiseen perustuva analyysi päätyi samankaltaiseen päätelmään: immuunijärjestelmän soluista etenkin T-solut ja niissä ilmentyvä *KLRB1*-geeni (CD161) ovat yhteydessä hyvään ennusteeseen (11).

## T-solujen kautta vaikuttavat lääkkeaineet

T-soluja aktivoivat vasta-aineet ovat nousseet intensiiviseksi onkologian lääkekehityksen osa-alueeksi (12). Monet uusista lääkkeistä kuuluvat immuuniaktivaation vapauttajiin. PD-1-vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi estävät T-soluja ajautumasta ekshaustioon ja palauttavat niiden toimintakyvyn. Lääkkeitä on tutkittu eniten potilailla, jotka sairastavat levinnyttä melanoomaa. Heillä ne osoittautuivat ensilinjan hoitona aiempia hoitoja merkittävästi paremmiksi ja pidensivät potilaiden elinaikaa (13,14). PD-1-vasta-aineet ovat tuottaneet merkittäviä vasteita myös muun muassa keuhkosyöpää, kirkassoluista munuaiskarsinoomaa, rakkosyöpää ja mikrosatelliitti-instabiilia paksusuolisyyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (15,16,17,18). Kasvaimille on yhteistä immunogeeninen luonne, joka ainakin osittain liittyy suureen somaattisten mutaatioiden määrään ja sitä kautta mahdollisesti lukuisiin immuunijärjestelmälle vieraisiin syöpäantigeneihin (19).

PD-1-vasta-aineilla useat syöpäpotilaat ovat saavuttaneet pitkäaikaisia remissioita. Toisaalta monet jäävät epäselvistä syistä ilman hoitovastetta, eikä luotettavaa biomarkkeria hoidon tehon ennustamiseksi ole löytynyt. Siksi myös PD-1-reseptorin ligandia vastaan on kehitetty uusia vasta-aineita, joita tutkitaan useissa kliinissä tutkimuksissa.

PD-L1/PD-1-tiestä poiketen CTLA-4-reseptorin vaikutusmekanismi ilmenee erityisesti immuunivasteen käynnistyessä. CTLA-4:n ja PD-1:n samanaikaisen estämisen todettiin lisäävän levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden taudin etenemättömyysaika (20). Tämä osoitti, että lisätehoa on mahdollista saavuttaa kohdistamalla hoito useaan eri immuunivasteen säätelyvaiheeseen. Lupaava tulos on ohjannut lääkekehitystä uusien tehokkaiden yhdistelmien etsintään, mutta näiden soveltamista saattavat rajoittaa tutkimuksessa ilmenneet yhdistelmähoiton myötä moninkertaistuneet vaikeat autoimmuunivälitteiset haittavaikutukset, kuten ihottuma, maksa-arvojen suureneminen, keuhkokuume, koliitti ja endokriiniset autoimmuunitaudit (21).

Kaksoisspesifisten vasta-aineiden mekanismina on liittää T-solun CD3-molekyylin kasvainsolun pintamolekyylin. Kontakti aktivoi T-solut ja aiheuttaa tehokkaan soluvälitteisen solukuoleman. CD19-molekyylillä vastaan kehitetty kaksoisspesifinen vasta-aine blinatumomabi saa aikaan voimakkaan mutta lyhytkestoisesti vasteen uusiutuneen tai tavanomaiselle hoidolle vastustuskykyisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa. Sitä käytetään valikoiduissa tapauksissa siltahoitona, kun edetään kohti allogeenisestä kantasolujen siirtoa. Myös muita kaksoisspesifisiä vasta-aineita on kehitteillä, ja niitä tutkitaan muun muassa akuutin myeloidisen leukemian, non-Hodgkinin lymfooman ja erilaisten kiinteiden kasvainten hoidossa.

## Immunologiset soluterapiat

Immunologisilla soluterapioilla tarkoitetaan lähinnä syöpäsoluja tuhoavien T-solujen käyttöä hoitomuotona. Terapiamenetelmiä on kolme, joissa käytetään joko kasvaimesta eristettyjä TIL-soluja (tumor-infiltrating lymphocytes) tai verestä eristettyjä ja geneettisesti muokattuja, kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) tai antigeenispesifistä T-solureseptoria (TCR) ilmentäviä T-soluja.

TIL-soluja voidaan eristää poistetusta syöpäkasvaimesta, minkä jälkeen niiden määrää kasvatetaan viljelemällä ja solut palautetaan takaisin potilaan verenkiertoon. TIL-solut haakeutuvat verenkierrosta takaisin syöpäkudokseen tuhoamaan syöpäsoluja. Pienten kliinisten tutkimusten perusteella hoitovasteen saa noin 40 % potilaista ja täydellisen hoitovasteen noin 10 %. Hoitomuoto on vaativa, sillä TIL-solujen kasvattaminen on hidasta eikä aina onnistu, ja monilla potilailla tauti ennättää etenemään hoidon ulottumattomiin (22).

TCR-muunnelluilla T-soluilla tarkoitetaan antigeenispesifisen TCR:n määrittämistä esimerkiksi TIL-solusta ja siirtämistä virusvektoria käyttämällä toiseen T-soluun. Lisäksi TCR:n ja kohdeantigeenin välistä affiniteettia voidaan muokata.

CAR-T-soluterapia on erinomainen esimerkki perustutkimuksen sovelluksesta kliiniseen tarkoitukseen (**KUVA 3**). T-solujen geno-

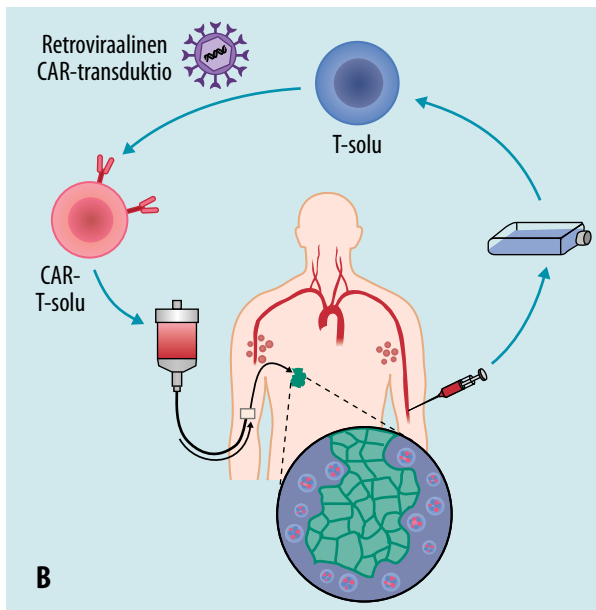
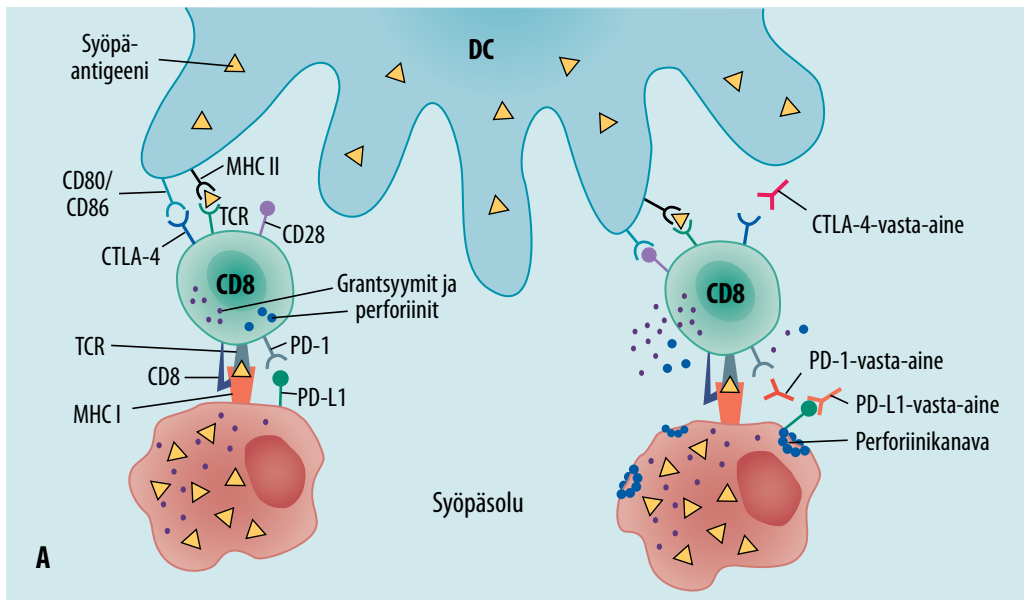
miin on virusvektoria käyttämällä integroitu kimeerinen antigeenireseptori, jossa haluttua pinta-antigeenia tunnistava solunulkoisen vasta-ainemolekyyliniveltyy T-solureseptorin ja kostimulaatioreseptorin sisäiseen osaan. T-solureseptorista poiketen CAR-T-solut eivät tarvitse antigeenia esittelevää MHC-molekyylillä kohdemolekyylinsä tunnistukseen. Näin CAR-T-solut kykenevät havaitsemaan myös sellaisia syöpäsoluja, jotka ovat onnistuneet kiertämään MHC-välitteisen antigeenin esittelyn.

CAR-T-solut ovat viime vuosina saaneet paljon näkyvyyttä erityisesti CD19:ää ilmentävien B-soluleukemioiden ja lymfoomien hoidossa. Koska CD19-CAR-T-solut eivät erota, onko kohdemolekyylin tavallisen B-solun vai syöpäsolun pinnalla, seuraa hoidosta B-solupuutos. Tämän aiheuttamaa infektiokerkkyyden lisääntymistä voidaan kompensoida säännöllisillä immunoglobuliini-infusioilla.

CAR-T-soluhoidosta toivotaan hyviä tuloksia myös kiinteiden kasvaimien hoidossa, jota on tähän asti rajoittanut syöpäspesifisten antigeenien harvinaisuus (23). Haasteena uusien indikaatioiden turvallisuuden varmistamisessa on osoittaa, että kohdeantigeeni ilmenee vain syöpäsoluissa tai soluissa, joiden eliminoinnista ei aiheudu merkittäviä haittavaikutuksia. Esimerkiksi vasta ensimmäisen fataalin kardiotoxisen reaktion jälkeen havaittiin, että tietyissä syövässä ilmentyvää MAGE-A3:a kohtaan kehitetyt T-solut tunnistavat myös sydänlihaksessa sijaitsevan titiiniproteiinin läheisesti muistuttavan antigeenideterminantin (24).

## Terapeuttiset syöpärokotteet käynnistävät T-solvasteita

Rokotteiden menestystarina vakavien infektioiden hävittämisessä on luonut toivoa myös syöpäsairauksien hoitamiseen. Koostumukseltaan syöpärokotteet jaetaan solu-, peptidi- ja DNA-pohjaisiin rokotteisiin. Dendriittisolupohjainen sipuleuseeli T-rokote on ainoa Yhdysvaltain lääkintäviranomaisen (FDA) hyväksymä terapeuttinen syöpärokote. Sen käyttöä on rajoittanut kallis hinta ja vaatimaton teho (25). Syöpärokotekehityksen suurin kysymys on ratkaista, miksi prekliinisissä tutkimuksissa tehokkaiksi



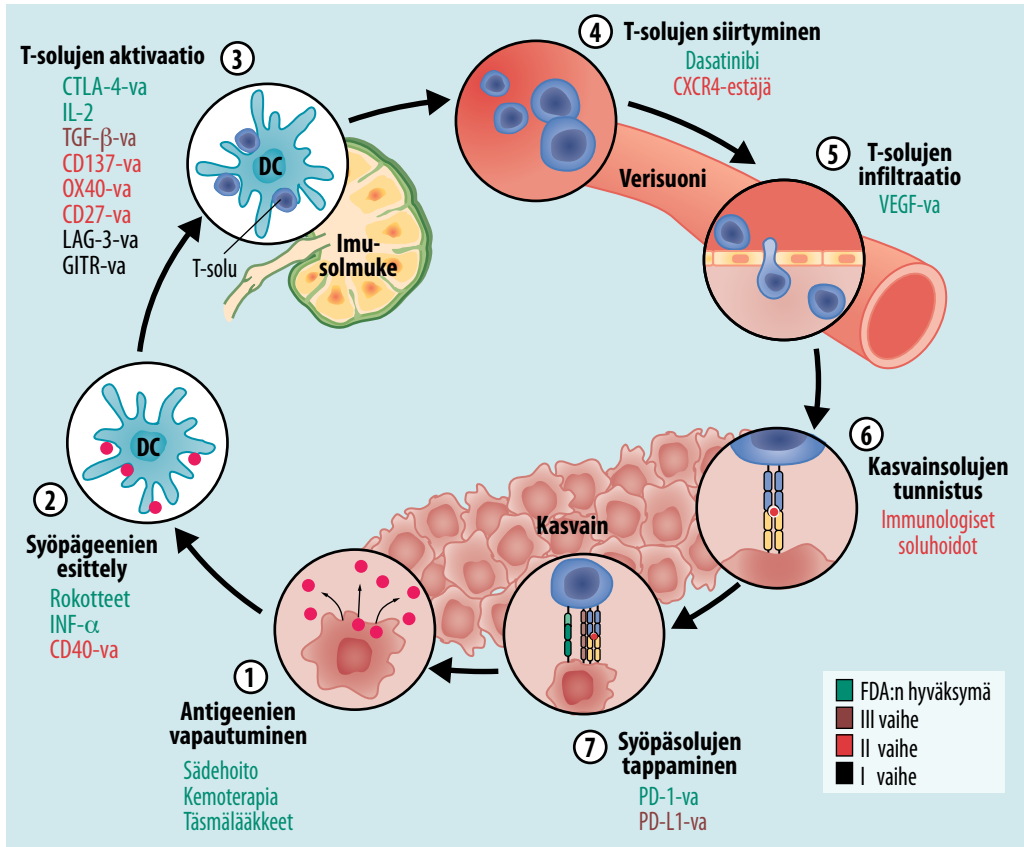
**KUVA 3.** Immunologisia syöpähoitoja. **A)** Immuuniaktivaation vapauttajat. CTLA-4:n estäjät mahdollistavat T-solun aktivoitumisen dendriittisolun esitellessä sille antigeeniä. PD-1:n estäjät taas mahdollistavat T-solun aktivoitumisen sen tunnistessa syöpäsolun, mikä johtaa syöpäsolun tuhoutumiseen. **B)** CAR-T-soluterapia. Potilaan verinäytteestä eristettyihin T-soluihin integroidaan syöpäsoluissa ilmentyvää antigeeniä tunnistava CAR-molekyyli. Monistetut CAR-T-solut palautetaan takaisin pienillä syöpälääkeannoksilla esihoidettuun potilaaseen. Nämä CAR-T-solut tunnistavat ja tuhoavat syöpäsoluja tuottamalla muun muassa perforiinia ja grantsyymiä sekä voimistavat immuunivastetta erittämällä gammainterferonia.

osoittautuneet rokotteet indusoivat immuunivasteen potilaissa mutta eivät vaikuta elinajan odotteeseen.

Ratkaisuksi on ehdotettu tehokkaampia rokotteiden apuaineita eli adjuvantteja (26). Terapeuttiset syöpärokotteet, onkolyttiset virushoidot ja rakkosyövän hoidossa käytetty rakonsisäinen BCG-huuhdeluhoito (Bacillus Calmette–Guérin) perustuvat kaikki samaan vaikutusmekanismiin. Hoidot aktivoivat adap-

tiivisen immuunijärjestelmän tunnistamaan vieraita antigeeneja hyödyntämällä immunogeenisiä eli immuunivastetta aktivoivia adjuvantteja. Esimerkiksi rakkosyövän BCG-hoidossa heikennetyt tuberkuloosibakteerit aiheuttavat T-soluvälitteisen tulehdusreaktion virtsarakon limakalvolle. Mikrobeissa esiintyvät molekyylit ovatkin osoittautuneet tehokkaiksi adjuvantteiksi myös terapeuttisten syöpärokotteiden tutkimuksessa.





**KUVA 4.** T-solujen toimintakaaren eri vaiheisiin vaikuttavien lääkeaineiden kirjo. Monet immunoterapeuttisista lääkkeistä ovat vielä kehitteillä (27). DC = dendriittisol, FDA = Yhdysvaltain lääkintäviranomaisen, va = vasta-aine

## Tulevaisuuden immunologiset hoidot

Immunologisille syöpähoidoille ovat ominaisia huomattavan pitkäkestoiset remissiot niissä potilasryhmissä, jotka saavat hyvän hoitovasteen. Nykyisin tutkimustyön tärkeänä tavoitteena on saada aikaan hoitovasteita niissä potilaissa ja kasvaintyypeissä, jotka eivät ole hyötynet immunologista hoidoista. Monia uusia eri vaikutusmekanismeihin toimivia immunoterapeuttisia lääkeaineita tutkitaan kliinisissä kokeissa (KUVA 4) (27).

Uusien immuuniaktivaation vapauttajien yhdistelmien lisäksi muilla syöpähoidoilla, kuten solunsalpaajilla, täsmälääkkeillä ja sädehoidolla voi olla yllättäviä immunologisia vaikutuksia. Tyrosiinkininaasin estäjiin kuuluva imatinibi estää sekä suoraan syöpäsoluja jakautumasta että

voimistaa T-soluvälitteistä immuunivastetta estämällä immunosuppressiivistaIDO-entsyymiä ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST) (28). Toinen tyrosiinkininaasin estäjä dasatinibi lisää muun muassa muisti-T-solujen määrää veressä sekä voimistaa lymfocyttien siirtymistä endoteelin läpi (29,30).

## Lopuksi

Syövän edetessä kasvaimen mikroympäristö valtaa entistä enemmän elintilaa ja vaimentaa T-solujen toimintaa. Syövän mikroympäristö ja T-solujen toiminnan häiriintyminen ovatkin kiivaan tutkimuksen kohteena. Syöpäkudoksen uupuneita T-soluja voidaan aktivoida uudelleen ja lisätä syöpäantigeneja tunnistavien T-solujen määrää uusilla immunologisilla hoitomuodoilla. Lisäksi on löytynyt useita uusia



immuunijärjestelmän kohdemolekyylejä, joita vastaan kehitetyt lääkeaineet ovat edenneet jo varhaisiin kliinisiin tutkimuksiin. Erityisen mielenkiintoista on ollut havaita, että hoitovasteet uusille immunologisille hoidoille ovat osalla potilaista olleet hyvin pitkäkestoisia. Samalla

myös immunologisia solupohjaisia hoitoja on tehostettu ja niiden turvallisuutta lisätty. Tutkimuksen painopiste onkin hiljalleen siirtymässä yksittäisten lääkeaineiden etsinnästä synergisesti vaikuttavien lääkeaineyhdistelmien suunnitteluun (27). ■

**OSCAR BRÜCK, LL, tutkijakoulutettava (DPBM)**  
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

**MIKKO KERÄNEN, LT, kliiniseen hematologiaan erikoistuva lääkäri**  
HUS Syöpäkeskus ja Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

**OLLI DUFVA, LK, tutkijakoulutettava (KLTO)**  
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

**ANNA KREUTZMAN, FT, Suomen Akatemian tutkijatohtori**  
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto

**SATU MUSTJOKI, LT, tutkimusprofessori (Suomen Syöpäinstituutti)**  
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto (Medicum, kliinisen kemian ja hematologian osasto) ja HUS Syöpäkeskus

#### **SIDONNAISUUDET**

**Oscar Brück:** Ei sidonnaisuuksia  
**Mikko Keränen:** Koulutus- ja kongressikulut (Amgen, Roche, Takeda, Astellas Pharma)  
**Olli Dufva:** Ei sidonnaisuuksia  
**Anna Kreutzman:** Ei sidonnaisuuksia  
**Satu Mustjoki:** Apuraha (Pfizer, Ariad), asiantuntijapalkkio (Pfizer, BMS), luentopalkkio (Novartis, BMS, Pfizer)

#### **SUMMARY**

##### **T cells and cancer – why do the killers become exhausted?**

Nascent tumors are mostly eliminated by the immune system. During carcinogenesis mutated cells find a way to escape from the immune system's surveillance. As the tumor microenvironment evolves it becomes increasingly difficult for T cells to recognize and kill cancer cells. Recently, novel immunological targets have been recognized and potent immunomodulatory drugs discovered in clinical trials. This has resulted in the emergence of immunotherapy as a novel potent therapy for cancer in addition to chemotherapy, targeted therapy, operative therapy and radiotherapy.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014;14:135–46.
2. Vitale M, Cantoni C, Pietra G, ym. Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function. *Eur J Immunol* 2014;44:1582–92.
3. Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015;15:669–82.
4. Salmon H, Franciszkiewicz K, Damotte D, ym. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 2012;122:899–910.
5. Crespo J, Sun H, Welling TH, ym. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2013;25:214–21.
6. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012;12:253–68.
7. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298–306.
8. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, ym. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960–4.
9. Väyrynen J, Böhm J. Tulehdus ja syöpä – esimerkinä kolorektaalisyöpä. *Duodecim* 2016;132:137–44.
10. Galon J, Pagès F, Marincola FM, ym. Cancer classification using the Immunoscope: a worldwide task force. *J Transl Med* 2012;10:205.
11. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, ym. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med* 2015;21:938–45.
12. Utriainen M, Rämetsä M. Immuno-onkologia – hopealuotoja vai joukkotuhoaseita? *Duodecim* 2016;132:721–8.
13. Hernberg M, Mäkelä S, Vihinen P. Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito. *Duodecim* 2015;131:2353–60.
14. Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, ym. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, ym. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
17. Powles T, Eder JP, Fine GD, ym. MP-DL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558–62.
18. Le DT, Uram JN, Wang H, ym. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
19. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, ym. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
21. Weber JS, D’Angelo SP, Minor D, ym. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84.
22. Geukes Foppen MH, Donia M, Svane IM, Haanen JB. Tumor-infiltrating lymphocytes for the treatment of metastatic cancer. *Mol Oncol* 2015;9:1918–35.
23. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348:62–8.
24. Cameron BJ, Gerry AB, Dukes J, ym. Identification of a Titin-derived HLA-A1–presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3–directed T cells. *Sci Transl Med* 2013;5:197ra103.
25. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, ym. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
26. Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med* 2013;19:1597–608.
27. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1–10.
28. Balachandran VP, Cavna MJ, Zeng S, ym. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med* 2011;17:1094–100.
29. Kreutzman A, Ilander M, Porkka K, ym. Dasatinib promotes Th1-type responses in granzyme B expressing T-cells. *Oncoimmunology* 2014;3:e28925.
30. Mustjoki S, Auvinen K, Kreutzman A, ym. Rapid mobilization of cytotoxic lymphocytes induced by dasatinib therapy. *Leukemia* 2013;27:914–24.