

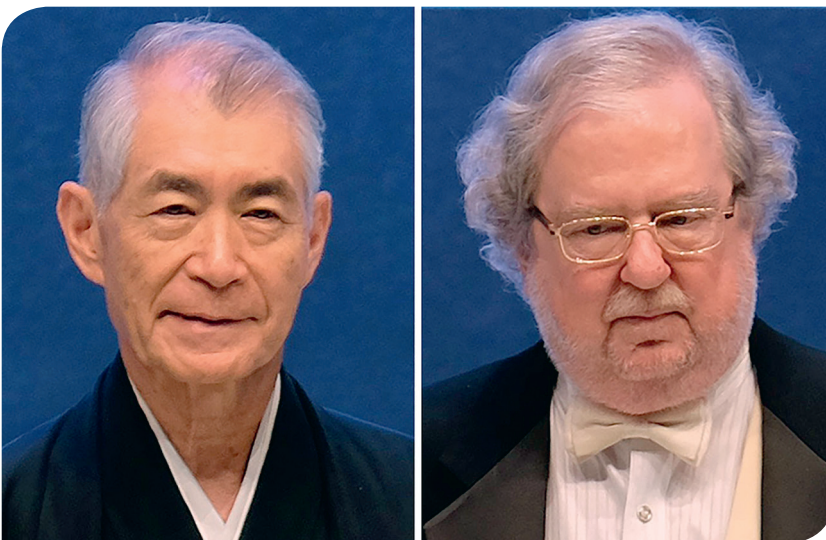
Seppo Meri ja Satu Mustjoki

Lääketieteen Nobel syövän immunoterapian kehittäjille

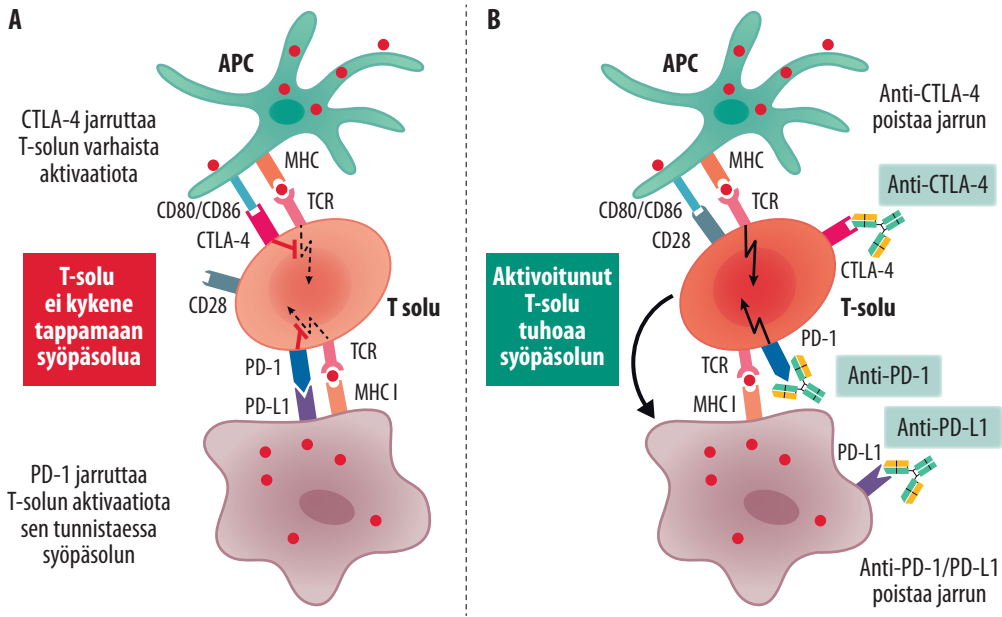
Lääketieteen ja fysiologian Nobel-palkinto vuonna 2018 myönnettiin kahdelle immunologille, yhdysvaltalaiselle James P. Allisonille (s. 1948; MD Anderson Cancer Center, Texasin yliopisto) ja japanilaiselle Tasuku Honjolle (s. 1942; Kioton yliopisto) (**KUVA 1**). Heidän tutkimustensa ansiosta on pystytty kehittämään uudella periaatteella toimiva syövän hoito, jossa ihmisen oma puolustusjärjestelmä saadaan hyökkäämään syöpäsolujen kimppuun. Heidän keskeisenä löytönään olivat niin sanotut puolustusjärjestelmän jarrumekanismit ja niiden vapauttaminen, mikä saa ihmisen oman immuunijärjestelmän aktivoitumaan syöpää vastaan. Näitä jarrujen vapauttajia on kutsuttu ”immuuniaktivaation vapauttajiksi” (check-point inhibitors). Käytännössä ne ovat immunoaktivaattoreita eli vasta-aineita, joilla

estetään T-lymfosyyttien pinnalla olevien jarrumolekyylien (CTLA-4 ja PD-1) toiminta (**KUVA 2**) (1).

Soluvälitteisen immuunijärjestelmän aktivoitumiseen tarvitaan ensin kohderakenteen spesifinen tunnistus, mikä tapahtuu T-lymfosyytin pintareseptorin (niin sanottu T-solureseptori, TCR) avulla (**KUVA 2**). Tunnistus ei kuitenkaan yksinään ole riittävän voimakas signaali aikaansaamaan T-solun aktivoitumista, vaan tarvitaan lisäksi myös eräänlaisten apumolekyylien välinen kättely. Tällainen tunnistuksen vahvistava eli niin sanottu kostimulatorinen interaktio on T-lymfosyyttien pinnan aktivoivan CD28-reseptorin ja antigeenejä esittelevien solujen (dendriittisolut, B-solut ja makrofagit) CD80- tai CD86-ligandien välinen sidos (**KUVA 2**). Kun aktivaation tarve on ohi, täytyy immuunireak-



KUVA 1. Vuoden 2018 Lääketieteen Nobel-palkinnon saajat. Vasemmalla Tasuku Honjo, oikealla James P. Allison. Kuva: Lehtikuva/AFP.



KUVA 2. Immunoaktivaation vapauttajien (check-point inhibitors) toimintaperiaate. Nobel-palkinto perustuu soluvälitteiseen immuunijärjestelmän aktivoimiseen syöpäsoluja vastaan estämällä sen jarrujen, CTLA-4:n ja PD-1:n toimintaa vasta-aineilla.

A) T-solujen varhainen aktivoituminen tapahtuu, kun antigeenia esittelevät solut (APC) esittelevät T-solujen reseptoreille (TCR) kohdesoluista peräisin olevia antigeeneja (punaiset pallot) kudostyyppimolekyyleissä (MHC). Lisäksi tarvitaan niin sanottu kostimulatorinen toinen signaali esimerkiksi CD28-molekyylin kautta, joka saa aikaan T-solujen lopullisen aktivoitumisen. T-solujen pinnalla olevan CTLA-4:n tehtävänä on hillitä immuunivasteita, jotka käynnistyvät APC-solujen esitellessä antigeeneja. CTLA-4 sitoutuu APC-solujen pinnalla oleviin CD80- ja CD86-molekyyleihin ja näin syrjäyttää aktivoivan CD28-reseptorin toiminnan. Vastaavasti myös PD-1-reseptori estää T-solujen aktivaatiota, jos se tunnistaa ligandinsa (PD-L1) joko syöpäsolujen tai APC-solun pinnalla.

B) T-solujen jarrut saadaan pois päältä CTLA-4 vasta-aineella, mikä johtaa T-solun aktivoitumiseen. Vastaavasti estämällä joko PD-1-reseptoria T-solujen pinnalla tai PD-L1-ligandia syöpäsolujen ja APC-solujen pinnalla saadaan T-solut aktivoitumaan ja tappamaan syöpäsoluja.

tio sammuttaa. Tässä ovat keskeisinä välittäjinä CD28-reseptorin inhibitoriset vastineet T-soluissa.

James P. Allison tutki 1990-luvulla Kalifornian yliopistossa, Berkeleyssä, T-solujen pintamolekyylä CTLA-4:ää. Kuten moni muukin myös hän havaitsi, että CTLA-4 toimii jarruna T-soluille ja on T-soluja aktivoivan CD28-reseptorin vastavaikuttaja. Ajatuksena oli, että CTLA-4 hillitsee immuunireaktioita, ylläpitää T-solujen kykyä olla reagoimatta turhaan (toleranssi) ja saattaa täten tarjota mahdollisuuden autoimmuunitautien hoitoon. Allison oli kehittänyt vasta-aineen, joka sitoutui CTLA-4 proteiiniin ja esti sen toiminnan. Hänen uutena ajatuksenaan oli selvittää, voiko vasta-aine aktivoida T-solut syöpää vastaan estämällä CTLA-

4-jarrua (2). Hiirikokeissa onnistuttiinkin CTLA-4 vasta-aineen avulla saamaan T-solut tuhoamaan syöpäsoluja. Läpimurto tapahtui, kun vuonna 2010 tehdyt kliiniset kokeet osoittivat lupaavia tuloksia levinneen ihomelanooman hoidossa (3). Osalta potilaista saatiin melanoomakasvaimet katoamaan kokonaan.

Tasuku Honjon tutkimusryhmä puolestaan julkaisi jo vuonna 1992 ensimmäisen tutkimuksen löytämästään PD-1-molekyylistä (4). Proteiini sai nimensä siitä, että sitä todettiin ohjelmoituun solukuolemaan menevien T-solujen pinnalla. Jo tämä löytö viittasi PD-1-proteiinin liittyvän pikemminkin immuunireaktion hillitsemiseen kuin aktivaatioon. Myöhemmissä kokeissa PD-1-puutoksen todettiin aiheuttavan autoimmuuniteettia, ja proteiinille löytyi ligan-

deja (PD-L1, PD-L2) paitsi antigeenia esittelevissä soluissa myös syöpäsoluissa (5,6). Jälkimmäinen löydös on erittäin tärkeä, koska se tarjoaa mahdollisuuden estää PD-1:n tarttumista kohteisiinsa suoraan syöpäsolujen pinnalla. T-solut aktivoituvat useimmiten solun sisäisten kinaasien aiheuttaman fosforylaation avulla. PD-1:n stimulaatio sen sijaan johtaa T-soluissa SHP-2-fosfataasin aktivaatioon, mikä hillitsee T-soluja. Näin PD-1:n interaktio ligandiensa kanssa estää T-solujen suoraa tappovaikutusta syöpäsoluja vastaan. Tämä sopii siihen, että PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet voimistavat syöpäsoluja tunnistavien CD8-positiivisten tappajisolujen toimintaa, kun taas CTLA-4-hoito tehostaa pääasiassa CD4-positiivisten auttajaosolujen toimintaa (7). Koska CTLA-4- ja anti-PD-1/PD-L1-hoidot toimivat näin jossain määrin eri periaatteilla, niiden yhdistämisellä voidaan mahdollisesti saada tehostettua syöpien hoitoa ja laajennettua hoitojen kohteita. Ensimmäinen vakuuttava näyttö PD-1-hoidon tehosta saatiin vuonna 2012, jolloin sen osoitettiin tehoavan useamman tyyppiseen levinneeseen syöpään (8,9). Sittenmin on tutkittu myös PD-L1-ligandin salpaamista, koska tätä immunoinhibitorista molekyyliä esiintyy myös syöpäsolujen pinnalla (KUVA 2) (TAULUKKO).

Tällä hetkellä sekä CTLA-4- että PD-1-vasta-ainehoidot on jo hyväksytty Euroopassa muun muassa melanooman hoitoon sekä yksittäisten muiden syöpätyyppien hoitoon (esimerkiksi munuais- ja keuhkosyöpä, Hodgkinin lymfooma) (TAULUKKO). Uusien immunoterapiamuotojen heikkoutena voidaan pitää sitä, ettei hoitoja vielä pystytä tarkasti kohdistamaan pelkästään syöpäsoluja vastaan, vaan muutkin solut voivat joutua T-soluhyökkäyksen kohteeksi. Jonkinasteista kohdistumista syöpäsoluja vastaan kuitenkin tapahtuu, koska syöpäsoluissa on mutaatioita, jotka saavat aikaan muokkautuneiden proteiinien synteesiä. Muokkautuneiden proteiinien peptidit voivat olla immuunijärjestelmälle vieraita, jonka vuoksi niitä vastaan reagoidaan. T-solujen hyökkäys on todennäköisempää sellaisten kudosten syöpiä vastaan, joissa jo muutenkin on enemmän eroja solujen valtaenemistään verrattuna. Hyvä esimerkki on ihomelanooma, jossa on runsaasti

TAULUKKO. Syövän hoitoon Euroopassa rekisteröityjä immunoaktivaattorivasta-aineita.

Vasta-aine	Kohde	Syöpätyyppi (esimerkkejä)
Ipilimumabi	CTLA-4	Melanooma
Nivolumabi	PD-1	Melanooma, ei-pienisolainen keuhkosyöpä, munuaissyöpä, Hodgkinin lymfooma, uroteelikarsinooma, pään ja kaulan levyepiteelisyöpä
Pembrolitsumabi	PD-L1	Melanooma, ei-pienisolainen keuhkosyöpä, Hodgkinin lymfooma, pään ja kaulan levyepiteelisyöpä, uroteelikarsinooma
Atetsolitsumabi	PD-L1	Uroteelikarsinooma, ei-pienisolainen keuhkosyöpä
Avelumabi	PD-L1	Merkelinsolukarsinooma
Durvalumabi	PD-L1	Ei-pienisolainen keuhkosyöpä

mutaatioita UV-säteilyn vuoksi. Lienee kuitenkin vain ajan kysymys, milloin hoidot saadaan tarkentumaan. Vaikka osa potilaista näyttää pysyvästi parantuneen syövästään, suurimmalla osalla hoidot yksittäisellä immuuniaktivaation vapauttajalla eivät kuitenkaan ole riittävän tehokkaita. Koska erilaisia tarkastuspistemolekyyliä on lukuisia, jopa 50, niiden yhdistelmiä salpaamalla voitaneen immuunivastetta vielä entisestäänkin tehostaa (10). Melanooman ja munuaissyövän hoitoon onkin jo kokeiltu ipilimumabin (anti-CTLA-4) ja nivolumabin (anti-PD1) yhdistelmää (11). Lisäksi immuuniaktivaation vapauttajia voidaan yhdistää muihin hoitomuotoihin kuten soluterapioihin ja erilaisiin kohdennettuihin syöpähoitoihin.

CTLA-4- ja PD-1-hoitoihin liittyy autoimmuunitauteja, kuten diabetesta, koliittia, ja kilpirauhassairauksia (5,12). Näitä voidaan kuitenkin kohtalaisen hyvin hallita lääkityksellä, ja onnistuneen hoidon ja lääkityksen lopettamisen jälkeen myös autoimmuunioireet yleensä vähenevät (13). Vasta-ainehoidot saattavat tulevaisuudessa myös muuttaa aiempia hoitokäytäntöjä. Mikäli vasta-aineita käytetään muun muassa syöpäkirurgian yhteydessä, jouduttaneen harkitsemaan, missä määrin imusolmukkeita poistetaan, koska immunoterapia perustuu imukudoksesta peräisin olevien T-solujen aktiivisuuteen.

Sekä Allison että Honjo ovat korostaneet sitä, että he ovat perustutkijoita, immunologeja, joiden alkuperäisenä tarkoituksena ei ollut kehittää hoitoja syöpään vaan tutkia immunologia perusmekanismeja, immuunijärjestelmän aktivaatiota ja hillitsemistä sekä toleranssin mekanismeja. Sovellukset syövän hoitoon hoksattiin myöhemmin, kun löydettyjen molekyylien funktiot saatiin selville ja niitä vastaan pystyttiin kehittämään salpaavat vasta-aineet.

Joka tapauksessa, löydöksiä voidaan pitää todellisena läpimurtona, koska niihin perustuvilla hoidoilla on jo voitu parantaa potilaita, joilla oli aiemmin hoitamattomina pidettyjä syöpiä, kuten metastaatista melanoomaa. Havainnot ovat avanneet uuden aikakauden, jolloin päästään aiempaa tarkempaan ja tehokkaampaan syövän immunoterapiaan, mistä on haaveiltu jo yli sadan vuoden ajan. ■

SEPPO MERI, LT, immunologian professori

Bakteriologian ja immunologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUSLAB

SATU MUSTJOKI, LT, professori

Hematologinen tutkimusyksikkö, Kliinisen kemian ja hematologian osasto, Helsingin yliopisto ja Syöpäkeskus, Helsingin yliopistollinen keskussairaala

KIRJALLISUUTTA

1. Utriainen M, Rämetsä M. Immuno-onkologia – hopealuoteja vai massatuhoaseita? *Duodecim* 2016;132:721–8.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734–6.
3. 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.
4. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887–95.
5. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1992;11:141–51.
6. Freeman GJ, Long AJ, Lwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027–34.
7. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell* 2017;170:1120–33.
8. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455–65.
9. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.
10. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015;161:205–14.
11. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33.
12. Kong YC, Flynn JC. Opportunistic autoimmune disorders potentiated by immune-checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 and anti-PD-1. *Front Immunol* 2014;5:206.
13. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691–7.