

Innate Killer Summit 2016 (San Diego, Kalifornien, USA)

Under de senaste decennierna har den tumörimmunologiska forskningens fokus varit inriktat mot det specifika immunförsvaret (T- och B-celler). Nyligen har emellertid genetiskt modifierade T-celler, "chimeric antigen receptor T-cells" (CAR-T cells), riktade mot CD19-antigen, visat sig kunna bota cytostatikarefraktär akut lymfatisk leukemi (ALL). I takt med den snabba utvecklingen av cellulära analysmetoder har man på senare år kunnat identifiera många nya undergrupper av immunceller och fått ökad förståelse för att det icke-specifika medfödda (innate) cellulära immunsystemet, också bidrar till immunkontrollen av cancertransformerade celler.

Innate Killer Summit 2016 var riktat både till akademiska forskare och representanter för företag, och ägnas åt gamma-delta T-celler, NK-T-celler och NK-celler. Dessa är exempel på olika typer av "innate killer"-celler med direkt förmåga eller potential att kunna användas för avdödning av cancerceller och därigenom användas som ett verktyg vid cellterapi. Majoriteten av studierna som presenterades/diskuterades gällde NK-celler, vilket också var mitt huvudfokus.

Dean Lee, barnhematolog vid MD Anderson, Houston, berättade om deras pågående kliniska studier där man använder patenterade "feeder-celler" som uttrycker membranbundet IL21. Dessa har förmåga att expandera NK-celler maximalt utan att de blir uttröttade, något som är ett stort problem med andra expansionssystem. De visade att uttrötningen hämmas genom att antiapoptotiska gener aktiveras och att telomererna förlängs. De IL21-expanderade NK-cellerna har använts i flera studier på barn, bland annat i kombination med stamcellstransplantation mot AML/MDS, vid autolog mot myelom och som direktinjektion i ventrikelsystemet hos barn med hjärntumör. Ingen av studierna är ännu slutrapporterad men de preliminära resultaten tyder på att en NK-cellsmedierad effekt finns, framförallt i studierna där behandlingen kombinerats med transplantation.

Lee har också använt flera metoder för att kunna spåra var NK-cellerna tar vägen efter infusion, något som är en mycket aktuell fråga. CellSense bygger på Fluor-inmärkning av cellerna vilken sedan kan detekteras med MR-kamera för att spåra cellerna. I studie hos mus och apa har man tidigare sett att NK-cellerna direkt efter infusion stannar i lungorna under många timmar, för att sedan därefter ta de sig vidare till bland annat levern. Målet vid all cellterapi är att få cellerna till tumören, d.v.s. benmärgen eller lymfomhärden, men detta kan man inte alltid se.

Företaget som utvecklat IL21-feeder-cellerna håller nu på att utveckla ett förenklat system med IL21 bundet till membranfragment i nanopartiklar. Detta kan stimulera NK-cells-proliferation lika bra och planer finns att använda detta som ett läkemedel för direkt administration i patienter.

Dan Kaufman, University of California, har lyckats skapa ett system för att producera mogna NK-celler från embryonala stamceller. Fördelen med detta system är att man kan skapa en mycket homogen population av potenta NK-celler för olika ändamål. Dessa kan sedan genmodifieras till "super NK-celler" genom att göra cellerna mer specifika mot olika tumörer med CAR:s eller andra receptorer. Drömmen för ett företag är förstås att kunna frysa in stora mängder homogena celler för olika ändamål som sedan kan säljas

direkt från lagerhyllan. Man har t.ex. lyckats konstruera CD19-CAR:s med extra god förmåga att aktivera NK-celler som ser ut att ha god effekt in vitro mot ALL-celler. I en annan studie, i en musmodell, har man lyckats få kontroll över ovarial cancerceller. Ett problem är att vi idag inte vet vilken typ av NK-celler som är mest effektiva att använda och en annan fråga där vi ännu inte har några svar, är hur man ska kunna ge denna typ av celler utan hänsyn till HLA-systemet som stöter ifrån cellerna snabbt om mottagaren har en annan HLA-grupp.

Rizwan Romee från Todd Fehniger labbet på Washington University i S:t Louis, Missouri, har koncentrerat sin forskning på att använda högspecialiserade NK celler med så kallad minnesfenotyp (memory NK). Dessa celler är mycket potenta och har extra bra funktion för att utöva antikropps beroende cellavdödning (ADCC). Genom att stimulera framrenade NK celler med IL12, IL15 och IL18 och sedan låta dem vila i 1 vecka får man många celler med "memory like phenotype".

Denna strategi har visat sig vara effektiv i en musmodell och även använts för klinisk NK cellsterapi med ett protokoll som liknar vårt eget där man liksom vi fått flera patienter med refraktär AML att gå i remission.

NK celler är bevisat effektiva mot tumöromvandlade celler, som de känner igen som främmande, så kallad "non-self recognition". Patienter med genetiskt och fenotypiskt ökad NK-cellsreaktivitet har kopplats till minskad frekvens återfall av AML och MDS. Vi vet också att NK cellerna tyvärr är snabba på att anpassa sig till en ny miljö och reglera ned sin funktion, när de hamnar i en ny miljö. För att få en effektiv cellterapi gäller det att hitta NK celler med maximal funktion som aktiveras mot leukemiceller och få dem att stanna så länge som möjligt i recipienten. Vår kunskap är ännu inte tillräcklig för att exakt säga vilken typ av NK-celler eller vilken förbehandling/konditionering som ger maximal effekt, men många lovande strategier som prövas just nu.

De nya möjligheterna att målstyra effektiva celler, som använts på T-celler kommer sannolikt snart att revolutionera även NK-cellsområdet och det borde inte vara långt till att NK celler snart kan börja användas rutinmässigt inom hematologin.

Vi har egen erfarenhet från vår just slutförda NK-cellterapistudie. I denna har vi behandlat 16 patienter med avancerad MDS/AML-sjukdom, där 6 kunnat gå vidare till allogen stamcellstransplantation eller donatorlymfocytbehandling och 4 nu är långvarigt botade. Effekten med nuvarande metoder är kortvarig men har visat sig kunna vända en cytostatikarefraktär sjukdom, varför vi i vår nästa studie kommer att använda NK celler mot MDS som inte går i remission inför allogen stamcellstransplantation.

Tack till Blodcancerförbundet/Blodcancerfonden som bidragit med stipendium till denna värdefulla resa, som gett oss möjlighet till erfarenhetsutbyte, inför vår just avslutade och vår kommande NK-cellterapistudie.

*Andreas Björklund
Karolinska Institutet*