

Projektbeskrivelse: Målretning af immunterapi

Introduktion

Kræft rammer på landsplan hver fjerde dansker. En af de nyere behandlingsformer i kræftbehandling er immunterapi, hvor man udnytter immunforsvarets egne celler til at bekæmpe cancer. En patientgruppe, der har vist god respons på behandlingen, er modernmærkekræftpatienter. Udfordringen er, at det kun er 20 % af patienterne, der responderer på behandlingen, og derfor mangler man en effektiv metode til at udvælge de patienter, der vil få gavn af behandlingen. Mit projekt handler om, hvordan man kan optimere udvælgelsen af den enkelte patient.

Baggrund

Grundlæggende er tanken, at man kan udvælge den responderende patientgruppe ved at tage en blodprøve. Forudsætningen for at kunne bruge blodprøven er, at vi skal lokalisere nogle biologiske kendetegn, der er i direkte relation til responsen på behandlingen. Disse kendetegn virker som cellens fingeraftryk og kaldes biomarkører, som kan bruges som måleenhed for en persons helbred eller udvikling i en sygdom.

I dag kender man allerede en del biomarkører fra tumormikromiljøet, men det er ikke altid muligt at tage en biopsi fra tumoren, og det kan være af større gene og risiko for patienten. Udover at forudsige respons på behandling, vil man i fremtiden også kunne bruge den udviklede blodprøve til at forudsige risikoen for at udvikle bestemte kræftsygdomme. Indtil videre har man endnu ikke lokaliseret nogle specifikke biomarkører i blodbanen.

Formål og hypotese

Dette projekts hovedformål er, at undersøge biomarkører i blodbanen ud fra en forståelse af de biomarkører vi allerede kender fra tumormikromiljøet. Dette skal bruges i forbindelse med en optimering af behandling med immunterapi.

Ved undersøgelse af udvalgte targets i blodbanen, forventer jeg at finde en ændret ekspression af en eller flere cellepopulationer i forbindelse med behandling.

Eksperimentelt arbejde

Som praktisk undersøgelse af emnet har jeg søgt efter biomarkører ved monitorering af blod fra 10 modernmærkekræftpatienter. Formålet har været, at indskrænke antallet af biomarkører til den andel der ændrer sig i forbindelse med behandling med medikamentet 'ipilimumab', som hører inde under immunterapikategorien 'immunregulerende antistoffer'. Biomarkørerne jeg har undersøgt, har været exhaustion markører, som specifikt er forbundet med modernmærkekræftpatienter. Exhaustion markører er receptorer, der hæmmer immunsystemet, så tumoren dermed får bedre vilkår til at brede sig. Receptorerne binder sig til nogle overfladeproteiner udstillet på overfladen af immuncellerne, så de ikke kan arbejde. Ved at give et immunregulerende antistof, optager man dette bindingssted, og immuncellerne frigives. Disse exhaustionmarkører er specifikke for tumormikromiljøet. Hensigten med dette for-

søg har været, at undersøge om der er en sammenhæng mellem de biomarkører, der er i tumormikromiljøet og eventuelle biomarkører i blodbanen.

Det jeg konkret har gjort, er at undersøge ekspressionen af udvalgte biomarkører fra patienter behandlet med det immunregulerende antistof ipilimumab i 3 forskellige timepoints. Jeg har lavet en måling af biomarkørerne inden behandling, efter første behandling og for enkelte patienter efter tredje behandling.

Metode

For at måle ekspressionen har jeg brugt metoden: Flow Cytometri. Forinden selve undersøgelsen har jeg inkuberet cellerne på en mikrotiterplade sammen med forskellige fluorescens-udsendende antistoffer. Ved selve undersøgelsen sendes en laserstråle igennem de enkelte celler og det emitterede lys detekteres, og vi kan separere de enkelte cellepopulationer ved hjælp af de fluorescens-udsendende antistoffer. Til sidst kan vi bestemme ekspressionen af enkelte populationer.

Databehandlingen er lavet med en parret t-test, hvor det blot har handlet om at vurdere om det sker en reel ændring i ekspressionen af de enkelte cellepopulationer. Forud for dette har jeg lavet en test for normalfordeling som grundlag for at lave den parrede T-test. Jeg foretog testen mellem målingerne for 'inden behandling' og 'efter første behandling'.

Resultater og konklusion

Min primære opdagelse er, at der sker en ændring i ekspressionen af CD8 T-celler. I forvejen mener man, når man ser på tumormikromiljøet, at en høj ekspression af tumorinfiltrerede CD8 T-celler giver øget sandsynlighed for respons på behandling. Derfor er det interessant, at jeg i blodprøverne ser en ændring for en stor andel af patienterne efter behandling. Forsøget kan ikke bruges til at bestemme nye biomarkører, men det kan indskrænke mange biomarkører til få, og det kan derfor bruges til at bestemme, hvor man skal søge videre, og hvad der bør undersøges i højere grad.

Ud fra forsøget kan jeg konkludere, at det kunne være interessant at undersøge CD8 T-cellerne i blodbanen yderligere, og måske finde ud af om der er en sammenhæng mellem andelen af denne cellepopulation og respons på behandling. Da vi både ser patienter, hvis ekspression stiger og patienter, hvis ekspression falder, er det endnu svært at sige om ændringen i andelen af CD8 T-celler reelt har indflydelse på behandlingsforløbet. Derfor skal forsøget udvides, så der både undersøges flere biomarkører og patientgruppen bør være større. Derudover er det oplagt at undersøge faktorer, som rygning, kost eller sygdomsstadie som måske kan ændre udfaldet af forsøget.

Dette projekt kan bidrage til den videre udvikling af individuel kræftbehandling og kan bruges til at fokusere på hvilke biomarkører, der skal forskes videre i. Med kortlægningen af biomarkørerne vil man i fremtiden både kunne bruge dem i sammenhæng med vurdering af respons på relevante behandlingsformer men også som indikator for aktuel sundhedstilstand i forhold til risiko for fremtidig udvikling af kræft. Man vil dermed kunne målrette både behandlingen og diagnosticeringen til den enkelte patient.