



LILL MÅRTENSSON BOPP
professor vid Avdelningen för reumatologi och
inflammationsforskning, Sahlgrenska akademien

Provet som ska analyseras laddas i ett chip där sedan enskilda celler kan sorteras fram.

REUMATISM OCH BIVERKNINGAR AV CHECKPOINT-HÄMMARE HAR GEMENSAM NÄMNARE.

FINNS MÖJLIGHET TILL NY BEHANDLING BLAND B-CELLER?

Möjligheten att behandla malignt melanom med så kallade checkpoint-hämmare har revolutionerat vården av dessa patienter. Tidigare var det bara fem av 100 patienter med spridd melanom som levde tio år efter diagnos. Med checkpoint-hämmarna ser siffrorna nu helt annorlunda ut. Dessvärre finns risk för biverkningar orsakade av immunsystemet.

Problemet är att checkpoint-hämmarna hos vissa patienter kan ge upphov till en autoimmun reaktion, det vill säga att det egna immunsystemet blir överaktivt och går till attack mot den egna kroppen. Alla organ i kroppen kan drabbas;

hela mag-tarmsystemet till exempel eller så kan resultatet bli olika reumatiska sjukdomar. Ibland blir dessa immunrelaterade biverkningar så svåra att man måste avbryta behandlingen. Att immunsystemet vaknar är i och för sig precis vad man vill uppnå. Man vill att patientens immunförsvar ska bli mer aktivt och själv ta hand om cancercellerna och oskadliggöra dem. Just vid melanom fungerar detta så väldigt mycket bättre än traditionell cancerbehandling som slår direkt på cancercellerna. Utom förstås i de fall när det går över styr.

SLÄPPER BROMSEN PÅ T-CELLERNA

Checkpoint-hämmare tillhör gruppen biologiska läkemedel och fungerar genom att släppa bromsen på immunförsvarets så kallade T-celler. När T-cellerna inte bromsas längre går de till attack mot celler som de tycker är främmande, i det här



fallet tumörceller. Eftersom det är T-cellerna som aktiveras av behandlingen har många forskare därför hittills tänkt att det måste vara de som ligger bakom de immunrelaterade biverkningarna. Nyligen visade dock en grupp forskare att det ibland sker förändringar i en annan typ av celler i immunförsvaret, B-cellerna, hos patienter som behandlas med checkpoint-hämmare. Dessa förändringar dyker upp lite före de immunrelaterade biverkningarna. Dessutom verkar det som att ju mer av de förändrade B-cellerna patienten har desto allvarligare blir också biverkningarna.

Lill Mårtensson Bopp, professor vid Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska akademien, har länge intresserat sig för B-celler och deras roll vid både leukemi och ledgångsreumatism. B-cellerna genomgår flera stadier under sin utveckling och mognar så småningom ut till typer med olika funktion. B-cellstyperna är ibland också inblandade i uppkomsten av olika sjukdomar.

LIGGER HEMLIGHETEN I DE CD21-NEGATIVA B-CELLERNA?

Akut leukemi till exempel, som drabbar framförallt barn, uppstår i B-cellernas omogna förstadier, medan kronisk leukemi som drabbar äldre uppstår i de B-celler som kallas minnesceller. Vid ledgångsreumatism verkar just dessa celler också vara inblandade. Då finns det färre av denna B-cellstyp än normalt. Varför vet forskarna inte. En annan typisk förändring vid ledgångsreumatism är att en viss andel av B-cellerna saknar ett protein som kallas CD21 på sin yta.

Just dessa två förändringar vid ledgångsreumatism, är desamma som hos personer som med immunrelaterade biverkningar efter behandling med checkpoint-hämmare. Varför det är så vet forskarna inte heller ännu. Inte heller om dessa CD21-negativa B-celler har några andra egenskaper än de B-celler som har CD21 på sin yta.

– Kan det vara de CD21-negativa B-cellerna som är baksidan av melanombehandlingen? Man har ju hittills nästan bara undersökt T-cellerna för att hitta orsaken men det kanske är bland B-cellerna svaret finns, säger Lill Mårtensson Bopp.

Det hon gärna skulle vilja veta nu är om de CD21-negativa B-cellerna skiljer sig från andra B-celler på något annat sätt också. Det skulle behövas något kännetecken på de CD21-negativa B-cellerna för att kunna studera dem vidare.

– Vi behöver hitta en positiv markör. Alltså något kännetecken på cellytan som finns på just dessa celler. CD21 kan vi ju inte leta efter då det är svårt att leta efter något som inte finns. Om det skulle vara de CD21-negativa B-cellerna som är inblandade i både ledgångsreumatism och de immunrelaterade biverkningarna av checkpoint-hämmare skulle man gärna vilja hitta dem och kanske behandla genom att slå ut dem, säger Lill Mårtensson Bopp.



Charlotte Jonsson, forskare i Lill Mårtensson forskargrupp, förbereder för analys i den specialiserade flödescytometern.

Hennes forskargrupp har faktiskt hittat ett antal markörer som är intressanta att följa upp. Några är protein på B-cellernas yta och andra är signalmolekyler inne i cellerna.

KAN STUDERA GENANVÄNDNING HOS EN ENDA CELL

För anslaget från Lundbergsstiftelsen har hon införskaffat en mycket avancerad cellsorterare. Apparaten kan skilja ut enskilda celler och lägga dem i separata brunnar i en analysplatta. Fördelen är att man kan sekvensera just den cellens transkriptom, det vill säga man kan se vilka gener som just den cellen använder precis just då. Lill Mårtensson Bopp ska undersöka om det finns skillnader i vilka gener olika B-celler använder. Och kanske framför allt om det finns något gemensamt mönster i transkriptomet hos B-celler från personer med ledgångsreumatism och från dem som fått reumatiska biverkningar efter behandling med checkpoint-hämmare.

Forskargruppen ska också kartlägga de CD21-negativa B-cellerna hos melanompatienter. Fanns de kanske redan före behandlingen eller är de en konsekvens av behandlingen? Dessutom letar hon efter tecken som kan förutsäga om en patient kommer att få immunrelaterade biverkningar.

– Kan man redan innan behandlingen påbörjas mäta om en person har en viss B-cellspopulation och säga "Stopp, detta kommer inte att gå" och på det sättet slippa biverkningar. Även om patienten kanske slipper cancern är det som att gå ur askan i elden om de autoimmuna reaktionerna blir riktig allvarliga.