



JONAS NILSSON
professor vid Sahlgrenska Cancer Center

INDIVIDBASERAD CELLTERAPI NYTT HOPP FÖR PERSONER MED ÖGONMELANOM

Maligt melanom i ögat är en cancerform där det saknas effektiv behandling. Det vill Jonas Nilsson, professor vid Sahlgrenska Cancer Center, och hans kollegor ändra på. Om några år hoppas de ha utvecklat en helt individbaserad och effektiv cellterapi för sjukdomen. Nästa steg är att starta en klinisk prövning med tolv patienter.

För inte mer än ett decennium sedan var diagnosen maligt melanom i huden nära nog en dödsdom. Det fanns inte någon botande behandling. Så upptäckte man en gen, BRAF, som var muterad i cancerceller hos hälften av patienterna och utvecklade en hämmare mot muterad BRAF som visade sig vara väldigt effektiv mot melanom. Normalt fungerar BRAF som en gaspedal för celledning. Problemet i cancerceller är att gasen är på hela tiden. Hämmar man BRAF lättar man alltså på tumörens gaspedal. Efter sådan behandling kommer melanomet i och för sig ofta tillbaka efter ett tag, men då finns annat att ta till. Tack vare framförallt kirurgi och immunterapi är överlevnaden idag hög för patienter med hudmelanom. För dem med melanom i ögat är läget tyvärr sämre.



Jonas Nilsson förbereder prover för PCR som är en teknik där DNA och RNA multipliceras.

INTE SAMMA MÖJLIGHETER VID ÖGONMELANOM

I ögonmelanom är inte BRAF muterad. Gaspedalen för dessa tumörceller är alltså något annat och därför hjälper det inte att hämma BRAF. Dessvärre fungerar inte immunterapi heller.

– Melanom i huden får man ofta på grund av solning vilket ger massvis med DNA-förändringar som i sin tur ger förändrade proteiner. Många av dessa upptäcks som främmande av våra immunceller och det är förutsättningen för att immunterapi ska fungera. Ögonmelanom har inget med solning att göra, bara otur. Det finns inget för immuncellerna att känna igen och därför fungerar inte immunterapi, säger Jonas Nilsson.

Hälften av dem som får ögonmelanom får dottertumörer i levern och dessa patienter har mycket dålig prognos. Ett par behandlingsalternativ prövas nu i kliniska studier vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. Det man vill är att försöka få tumörcellerna att uppvisa förändringar så att immunförsvaret kan känna igen dem i alla fall. Ett sätt är att isolera levern från kroppens övriga blodcirkulation och sedan bada den i en dödlig dos cellgift, så kallad perfusionsbehandling. Då får cellerna skador som förhoppningsvis gör att immunförsvaret vaknar till liv och oskadliggör tumörcellerna.

– Detta ger patienten kanske ett eller två år till men tumören kommer att komma tillbaka.

Ett annat sätt är att hämma proteinet HDAC. Det är ett enzym som stänger av gener. När man hämmar det slår man alltså på generna istället. Förhoppningen är att när alla gener blir mer aktiva ska det bildas mer även av sådant som möjligen skiljer tumörceller från normala celler så att de bli tydligare för immunsystemets celler.

– Om inget av detta funkar, om tumörcellerna verkligen har tappat allt som gör att immunförsvarets T-celler skulle kunna känna igen dem, vill vi försöka lura T-cellerna att känna igen dem i alla fall, och det är här den individbaserade cellterapin kommer in, säger Jonas Nilsson.

PROFESSOR BALTHAZARS MASKIN FÖR ANSLAGET

T-cellerna ingår i vårt immunförsvaret. Med hjälp av sitt nära nog oändliga antal olika receptorer på sin yta kan de känna igen celler som ser annorlunda ut, till exempel för att de blivit virusangripna eller har blivit en tumörcell. Problemet med ögonmelanomcellerna är det inte finns något som gör att de ser annorlunda ut. Jonas Nilsson har dock hittat en molekyl som det i alla fall finns mer av på melanomcellerna än på övriga celler och det är den han ska försöka få T-cellerna att reagera på.

– På genteknisk väg ska vi utrusta T-cellerna med en gripklo som kan gripa tag om denna molekyl så att de kan döda melanomcellerna. Dessa specialutrustade T-celler kallas CAR-T-celler och det står för Chimeric Antigen Receptor T-cells.

T-cellerna som ska utrustas med denna antikropp, eller gripklo, som Jonas Nilsson kallar det, är patientens egna. Efter att de genmodifierats ska de växa i odling i några veckor för att bli tillräckligt många. Detta är dock inget man får göra vid sin vanliga labbänk. Eftersom CAR-T-cellerna ska användas kliniskt är det samma regler som gäller som vid läkemedelstillverkning. Den kommer därför att ske vid Cell- och vävnadslaboratoriet vid Sahlgrenska akademien som är godkänt för ändamålet. En annan sak som behövs är en bioreaktor och en sådan är vad en del av anslaget från Lundbergstiftelsen ska användas till.



Jonas Nilsson vid labbänken. Med hjälp av genteknik tillverkar han den molekylära gripklo som ska omvandla patientens egna T-celler till CAR-T.

– Det är som professor Balthazars maskin ungefär. I denna så kallade CliniMACS stoppar man in T-celler från patienten i en port och i en annan, virus med gener för gripklon. Ut kommer sedan en påse med miljontals CAR-T-celler med gripklo.

LIKNADE BEHANDLING FÖR ANNAN TUMÖRFORM FINNS REDAN

Kommer det att fungera för patienterna då? Jo, det tror Jonas Nilsson är stor chans att det gör. Det fungerar i deras unika musmodell där de kan studera human vävnad. Dessutom finns denna typ av behandling redan för viss typ av leukemi och lymfom. Särskilt för barn med dessa tumörformer är det den bästa behandlingen som finns. Efter att den blivit kommersialiserad är den dock så dyr att den bara används för de tio barn per år som drabbas. För äldre räcker helt enkelt inte läkemedelsbudgeten till eftersom priset är 4 miljoner per behand-

ling. Om den kliniska studien som Jonas Nilsson planerar visar fina resultat vill han inte att samma sak ska hända med en eventuell ny behandling mot ögonmelanom.

– Jag tycker att sjukvården själv borde kunna tillverka denna typ av terapi. Enligt mina beräkningar skulle priset då bli max en tiondel så högt. Det kommer ändå att vara en avancerad behandling som man ger till dem som testat annat utan effekt.

För Jonas Nilsson som inte är kliniskt verksam själv, utan jobbar på labb är studien mycket intressant av flera skäl.

– Vi kommer att lära oss en hel del om biologin kring tumörer och immunsystemet. Det är viktigt att någon gång lämna mössen och gå in i människa. Man lär sig väldigt mycket då.

STUDIE FÖR SÄKERHET OCH RÄTT DOS

Studien är en så kallad Fas 1-studie vilket innebär att man vill försäkra sig om att det är säkert att ge behandlingen och också att hitta rätt dos.

– Patienterna kommer att få stigande doser och när biverkningar dyker upp backar vi tillbaka till dosen under den som gav biverkningar.

De biverkningar som Jonas Nilsson kan förutse är relaterade till verkningmekanismen. Eftersom molekylen som CAR-T-cellerna är utrustade att känna igen, finns även på normala celler finns risk att andra organ i kroppen påverkas på något sätt. Annat som skulle kunna hända är relaterat till att immunsystemet är på krigsstigen, så som feber till exempel. Cellterapiens eventuella effekt kommer också att utvärderas genom standardiserad röntgenundersökning där tumörens storlek uppskattas.

I projektet samarbetar Jonas Nilsson med Lars Ny som är onkolog på Sahlgrenska universitetssjukhuset och ska ansvara för den kliniska delen av studien, samt Anders Lindahl, professor vid Institutionen för biomedicin, och föreståndare för Cell- och vävnadslaboratoriet.

Anslaget från Lundbergstiftelsen ska förutom till en CliniMACS också användas till en avancerad cellsorterare som mer specifikt kan välja ut T-celler som är optimala att använda för cellterapi.

Varje år får cirka 80 personer i Sverige diagnosen ögonmelanom. Ofta upptäcks tumören på grund av en synförändring, men det är egentligen inte tumören i ögat som är problemet. Det är i stället metastaserna i levern som drabbar 50 procent av patienterna. Överlevnaden är normalt inte mer än 10 månader. ●