

EBMT 2017 - Cellterapi mot cancer firar 60 år!

I en tid då immunologiskt verksam cancerterapi har revolutionerat behandlingen av flera cancerformer var det fascinerande att delta på European Society for Blood and Marrow Transplantations (EBMT) årliga möte och höra en av benmärgstransplantationsmetodens pionjärer, Rainer Storb, Seattle, berätta om de första kliniska försöken med allogen benmärgstransplantation för 60 år sedan. Hur forskningsgruppen i Seattle bestående av Rainer Storb, Donnell Thomas och Bob Epstein genomförde patienternas helkroppsbestrålning (TBI) i en gammal nedlagd bunker från andra världskriget och hur de köpte säckar med cyklosporin i pulverform som de sedan doserade ut till patienterna. Det var tacksamt att höra hur de hanterade det stora bakslaget som kom när en majoritet av patienterna visade sig få dödlig graft-versus-host disease (GVHD), hur de var nära att ge upp men fick nytt hopp när kunskapen om transplantationsantigenen (HLA) började utvecklas under 60-talet. De kunde sedan lägga den huvudsakliga grunden för dagens transplantationsprotokoll.

De utvecklade konditionering med fraktionerad TBI eller Busulfan i kombination med Cyklofosamid, och GVHD profylax med antitymocyoglobulin (ATG) , Methotexat och Cyklosporin som används på samma sätt idag, 30-40 år senare. Detta avspeglar hur centrala deras upptäckter var, men också att det var betydligt lättare att använda otestade metoder på denna tid. Vi har ju idag ett helt annat regelverk inkluderande GCP och GMP vilket medför att vägen mellan idé till klinisk nytta blir mycket längre, men också betydligt säkrare både ur patientperspektiv och ur vetenskapligt perspektiv. En annan faktor som speglar transplantationsforskningen är att utvecklingen i huvudsak bedrivits som akademiska studier, utan större bidrag från läkemedelsindustrin, eftersom möjligheterna till kommersialisering tidigare varit små. Detta håller nu på att ändras i och med att nya preparat med immunologisk verkningsmekanism preparat blir allt vanligare och intresset för cellterapi växer, även inom läkemedelsindustrin.

Årets EBMT-möte avspeglade den explosionsartade utveckling som pågår inom tumörimmunologi och tumörgenetikområdet. EBMT är det främsta europeiska mötet för blodstamcellstransplantation (HSCT) för att få ett kliniskt perspektiv på de senaste rönen och studierna. Nedan följer några utdrag av från några delar av mötet som intresserat undertecknad:

Haploidentisk transplantation och check point inhibitors

EJ Fuchs och L Luznik, Baltimore, har utvecklat post-transplantationsprofylax mot GVHD med cyklofosamidpulsar transplantationsdag 3 och 5 (PT-Cy), som slår ut de alloreaktiva T-cellerna mycket effektivt. Detta har möjliggjort betydligt säkrare transplantationer med haploidentisk donator (en mismatchad släkting) som kan användas när en HLA-matchad syskon eller registerdonator saknas. De första studierna med PT-Cy mot AML antydde att cyklofosamid slog ut alloreaktiviteten

alltför effektivt, vilket medförde att även transplantationens effekt mot sjukdomen (GVL-effekten) minskade, med en ökad återfallsfrekvens som följd. Då GVL-effekten tar längre tid att utveckla efter PT-Cy har man nu valt att undvika patienter med de typer av AML som har hög risk att återfalla tidigt efter transplantationen och uppföljande studier har nu lett till bättre resultat. A Bacigalupo, Rom, presenterade data från en ny studie där nivåer för akut och kronisk GVHD, relapsrisk och total överlevnad nu närmar sig de som ses vid transplantation med obesläktad donator, vilket gör att man på sikt skulle kunna överväga att jämföra dessa två typer av transplantationer i randomiserade studier. L Luznik, presenterade data på mötet som visade att den totala mängden immunsuppression kan minskas genom användandet av PT-Cy.

S Jaiswal, New Delhi, presenterade en mindre retrospektiv klinisk studie där man använt haploidentisk transplantation med PT-Cy i kombination med check point inhibitor anti-CTLA4, som selektivt hämmar T-celler inkl Treg, men som har mindre effekt på NK-celler. Man kombinerade denna behandling med profylaktisk DLI efter transplantationen mot refraktär AML, ALL och NHL i 15 patienter. Även om det är svårt att dra slutsatser från ett så litet material var den kliniska effekten god med 11 överlevande patienter utan relaps 1 år efter transplantationen. NK-cellsrekonstitutionen var opåverkad under CTLA4-behandling, medan Treg var minskad. Förvånande nog var frekvensen för akut och kronisk GVHD låg (25%). CTLA4 behandling har en del autoimmuna sidoeffekter som inte redovisades specifikt, men om dessa skulle visa sig vara är acceptabla skulle det vara av värde att använda CTLA4-antikropp för att förstärka effekten vid NK-cellterapi.

Användandet av check point inhibitors, vars funktion är att släppa på den immunologiska hämningen, har annars visat sig vara problematiskt efter HSCT. Det presenterades flera exempel på att användandet av PD1-hämmare vid Hodgkin visat sig kunna orsaka en allvarlig GVHD, även om effekten mot grundsjukdomen ofta varit god. Här behövs fler studier för att veta hur vi skall använda dessa på bästa sätt utan att skada patienten.

Den perfekta transplantationen

Drömmen om att göra en HSCT där man separerar alla olika immunsubset i graftet för att sedan tillsätta dem i lagom doser och få total kontroll över transplantationen, är fortfarande långt borta men den kom ett litet steg närmare när A Carotti i den italienska gruppen i Perugia som drivs av A Velardi presenterade en studie på äldre AML som inte tål myeloablativ konditionering. Man gav en reducerad konditionering följt av regulatoriska (FoxP3+) T-celler och 4 dagar senare en hög dos av CD34+ blodstamceller i kombination med en medelhög dos (CD3+) T-celler. Efter transplantationen var GVHD-frekvensen trots att man inte gav immunsuppression och efter 24 mån i medianuppföljningstid var 64% levande och leukemifria vilket får anses som mycket resultat för behandling av äldre med AML.

CMV-profylax

Infektionsmonitoreringen och behandlingen har förbättrats successivt under det senaste decenniet och lett till ökad överlevnad efter HSCT, men under det senaste decenniet har utvecklingen stått relativt still. P Ljungman, Stockholm, presenterade resultat från en randomiserad dubbelblind fas III-studie där Letermovir ges profylaktiskt mot CMV under 100 dagar. Den visade mycket goda resultat när det gäller minskning av antalet kliniskt signifikanta CMV-infektioner och dessutom en klar fördel när det gäller total överlevnad efter 6 månader för gruppen som fick Letermovir. Preparatet hade dessutom en betydligt bättre biverkningsprofil än Ganciklovir, som används som förstahandspreparat idag.

Post transplantationsintervention

Även om HSCT kan bota annars obotbar sjukdom är transplantationseffekten/ GVL-effekten inte lika stark mot alla blodcancertyper. Här finns utrymme för betydande förbättringar och de nya specifika småmolekyler som just nu utvecklas mot både tumörspecifika och immunologiska targets t. ex. tyrosinkinashämmare (TKI), proteasohämmare, FLT3-inhibitorer, thalidomidanaloger, demetylerande och histonmodifierande preparat, kommer att vara extremt värdefulla att kombinera med HSCT för att minska relaps. Användningen av dessa före, under och efter transplantationen behöver utvärderas i separata studier då en utebliven effekt mot sjukdomen före HSCT inte med säkerhet betyder att effekten är dålig vid underhållsbehandling efter HSCT och att en god effekt före HSCT inte måste betyda att det är lika bra efter HSCT då man måste utesluta att det ökar transplantationsrelaterad morbiditet eller minskar GVL-effekten.

De senaste resultaten med behandling mot FLT3-hämmare vid FLT3-ITD-positiv AML som orsakar en ökad frekvens av återfall, framförallt tidigt efter transplantationen, sammanfattades. Några studier av FLT3-hämmare pekar på att Midostaurin kan öka långtidsöverlevnaden om det ges vid konditionering i första linjens behandling, men inte om det ges i samband med behandling för relaps. Midostaurin och Sorafenib har också provats i icke-randomiserade studier som underhållsbehandling efter HSCT och då visat sig minska relapsfrekvensen betydligt till nivåer som motsvarar AML utan FLT3 mutation.

Hypometylerande preparat (HMA) Azacytidin och Decitabin har visat sig effektiva för att reducera sjukdomsburden vid MDS och AML och är speciellt effektiva mot P53-muterad sjukdom som annars är svårbehandlad. F Baron, Liège, hade studerat immunologin i mus där man ser att AZA ger en tydlig proliferation av Treg utan att påverka GVL-effekten. A Velardi har nyligen publicerat en studie där expanderade Treg visat sig effektiva att hämma GVHD med bibehållen GVL.

Detta kvarstår nu att visa i en kliniska verkligheten i människa där sambandet mellan minskad GVHD ofta visat sig vara kopplad till minskad GVL. I några första kliniska studier har man kombinerat donatorlymfocytinfusioner (DLI) med Azacytidin mot

högrisk MDS och AML med god effekt, men det är osäkert om det är DLI eller Azacytidin som ger den största effekten.

H Dolstra, Nijmegen som använder NK celler expanderade från navelsträngsblod rapporterade om skillnader mellan Decitabin och Azacytidin, där Azacytidin hade större toxisk effekt på NK celler än Decitabin *in vitro*. Decitabin hade något bättre avdödande funktion mot AML-blastar *in vivo* i mus och hade dessutom en aktiverande effekt på NK-celler med ökad cytotoxisk förmåga och ökad cytokinproduktion som följd något som gör Decitabin attraktivt vid NK-behandling av AML/MDS.

Cellterapi

Flera grupper hade undersökt donatorlymfocytinfusioner efter haploidentisk transplantation (Harbi S, Marseille och Bastos J, Paris) och funnit att dessa kan bidra till GVHD och ge GVHD i motsvarande grad som vid transplantation med obesläktad donator. Rapporterna om NK-cell terapi var få men J Passwegs grupp i Basel rapporterade om en lyckad expansion av NK celler som de kommer att använda mot myelom som är en annan sjukdom som visat sig vara känslig för NK-cellsbehandling. U Köhl, Hannover redogjorde för deras egna och försök att skapa CAR-NK-celler med CD19 och CD123 som target. En första studie med CD19- CAR NK har startats i USA/Singapore.

En annan metod, som först testades i Kina, och som rönt stor uppmärksamhet på ASH för ett par år sedan, är såkallad mikrotransplantation där man ger infusioner från haploidentska (HLA-mismatchade) lymfocyter direkt efter den sedvanliga cytostatikaterapin vid AML, där man sett en viss effekt trots att cellerna rejekteras snabbt. Effekten tros bero på att patientegna tumörspecifika T-celler stimuleras. JR Cabrera, Madrid presenterade här data från en spansk studie med äldre AML- och MDS-patienter som var lämpliga för transplantation. Toxiciteten var låg och överlevnaden 40% efter 2 år i en annars svårbehandlad grupp. En världsomspännande randomiserad studie är på gång för att påvisa hur bra effekten av mikrotransplantation är. Båda ovanstående studier visar på vikten av att titta på effekter i hela immunsystemet vid immun-/cellterapi, då effekterna kan bero på mer flera samverkande immunologiska faktorer och inte enbart av en direkteffekt av den infunderade komponenten.

En intressant studie av L Ruggeri visade att beta 2 mikroglobulin (B2M) kan ha en viktig roll för att stimulera återbildandet (immunrekonstitutionen) av B-, T- och dendritiska celler (DC). En effekt av ökad NK-cellsreaktivitet på grund av HLA-mismatch vid haploidentisk HSCT är att immunrekonstitutionen går snabbare och Ruggeri har nu i djurmodeller visat med blockerande siRNA och knockout av B2M att NK-cellerna kan stimulera DC att producera B2M och därigenom snabba på rekonstitutionen.

De två sistnämnda studierna pekar på vikten att studera effekten på hela nätverket av immunceller och inte bara fokusera på de celler som tillförts då nettoeffekten kan resultera i oväntade resultat.

Till sist...

Sammanfattningsvis pågår just nu en omvälvande kunskapsutveckling inom det tumör genetiska området. Framtidens utmaning för transplantation och cellbiologifältet blir att sätta detta i relation till immunsystemets komplicerade nätverk och de ständigt ökande kunskaperna om nya immunsubset för att förstå hur tumören manipulerar immunförsvaret. Med nya metoder för att bearbeta stora mängder flödesdata kommer vi förhoppningsvis i framtiden att kunna förstå exakt vilka immunceller vi skall använda vid olika tillfällen och därigenom maximera GVL, minimera GVHD och infektioner. Jag ser fram emot denna spännande utveckling och framtida EBMT där denna kunskap omsätts i praktiken.

Stort tack till Blodcancerfonden för bidraget!

Med vänliga hälsningar,

*Andreas Björklund
Centrum för infektionsmedicin
Institutionen för medicin
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge*