

NY TEKNOLOGI BANER VEJEN FOR EFFEKTIV OG SIKKER IMMUNTERAPI

Immunterapi kan helbrede kræft og sandsynligvis også autoimmune sygdomme, såsom sklerose og type 1 diabetes. Desværre virker det ikke for alle, og vi har indtil nu ikke haft redskaberne til, hverken at forudsige hvem der kan have gavn af den form for immunterapi der allerede er blevet udviklet, eller til at målrette behandlingen til hver enkelte patients helt personlige sygdomsforløb.

Jeg har med min forskning udviklet en teknologi, der imødekommer dette behov, da den gør det muligt at finde ud af hvad det er immunforsvaret ser når den opdager at en celle er syg. Det vil i fremtiden betyde at vi kan behandle flere sikkert og effektivt med immunterapi.

Immunforsvaret genkender og eliminerer fjender

Vores immunforsvar er indrettet til at slå syge celler ihjel. Faktisk er det hele tiden på arbejde, da vi konstant bliver eksponeret for virus, der kan føre til en infektion, og fordi det også er umuligt helt at undgå mutationer i vores genetiske materiale, som kan være det første skridt mod at udvikle kræft. Heldigvis er vores immunforsvar højt specialiseret til hurtigt at genkende og eliminere sådanne forandringer i kroppen. I langt de fleste tilfælde helt uden at beskadige vores raske væv.

T-celler, som er en bestemt type immunceller, har til opgave hele tiden at overvåge alle kroppens celler for enhver slags forandring, og hurtigt slå til hvis de opdager at noget ser forkert ud. Enten ved selv direkte at slå den pågældende celle ihjel, eller ved at tilkalde andre immunceller til at gøre arbejdet. Denne overvågning sker via et unikt molekyle, en receptor, som er udtrykt på overfladen af T-cellerne. Denne T-celle receptor gør det muligt for T-cellerne at binde til et bestemt slags overflademolekyle (kaldet et MHC-molekyle), der konstant viser et lille brudstykke af hvad der sker inde i en celle, og som findes på overfladen af alle kroppens celler. MHC-molekylet fungerer altså lidt som et vindue ind til en cellens indre, som kun T-celler kan kigge igennem via deres helt unikke T-celle receptor. På den måde kan T-cellerne holde øje med om en pågældende celle er syg eller rask, og hvis den er syg, bliver den slået ihjel.

Det betyder altså, at den første og mest afgørende betingelse for at en syg celle kan blive genkendt af immunforsvaret er, at der findes en T-celle udstyret med en receptor der kan genkende nøjagtig den forandring som den syge celle viser i sit MHC-molekyle.

Den teknologi jeg har udviklet, gør det muligt at finde ud af præcis hvilke forandringer T-cellerne i en given patient kan genkende. Faktisk har teknologien gjort det muligt at kigge på mere end 1000 forskellige forandringer på én gang, og dermed kortlægge, om der er noget mønster i den type forandringer der oftest genkendes i forskellige sygdomme og patienter. Denne viden kan bruges til at forstå, hvordan immunterapi kan målrettes og forudsige hvilke patienter der kan have gavn af en given behandling.

En hårfin balance når immunforsvaret skelner mellem syg og rask

Vi har hver især et stort udbud af forskellige T-celler, der formår at holde os raske det meste af tiden. Hver enkelte T-celle har kun en unik T-celle receptor, og der er ca. 10 millioner forskellige af i hvert individ. T-celle receptorerne er dannet via en nøje reguleret proces, der har til formål at lave et så varieret udbud af receptorer, at vi kan modstå de fleste trusler. Samtidig må der ikke dannes T-celler der fejlagtigt kan finde på at slå raske celler ihjel, og dermed forårsage autoimmune sygdomme. For at undgå sådan en autoimmun reaktion skal alle T-celler igennem et hav af selektionskriterier før de er fuldt udviklet og kan frigives i kroppen. I løbet af denne selektion møder T-celler for eksempel MHC-molekyler der viser, hvad der sker inde i alle kroppens raske celler, og de T-celler der reagerer når der vises et brudstykke fra en rask celle, bliver enten omprogrammeret så det er næsten umuligt at aktivere dem senere, eller helt elimineret. Faktisk er det kun en meget lille brøkdel af alle de T-celler der oprindeligt blev dannet, der til sidst bliver frigivet i kroppen, og dermed indgår i den hær af T-celler der har til opgave at holde os raske. Som en ekstra sikkerhedsforanstaltning er de frigivne T-celler ovenikøbet styret af en lang række signalstoffer, der er med til at afgøre hvordan T-cellerne i sidste ende vil reagere hvis de genkender noget der ser forkert ud.

Dette system er skruet sådan sammen for at undgå at immunforsvaret pludselig går amok og begynder at dræbe raske celler, men det er en hårfin balance, da disse mekanismer kan blive misbrugt af kræftceller og virusinficerede celler til at gemme sig eller snyde immunforsvaret. Dette er den primære grund til at det ikke altid lykkes immunforsvaret selv at eliminere alle sygdomme, og det er også derfor man med immunterapi forsøger at aktivere kroppens eget immunforsvar.

Immunforsvaret kan have brug for hjælp til at nedkæmpe sygdomme

Immunterapi dækker over et antal behandlingsformer der alle har det til fælles at de aktiverer kroppens eget immunforsvar, når det ikke selv formår at nedkæmpe en sygdom. De seneste år har særligt immunterapi mod kræft fået stor opmærksomhed, og Nobelprisen i medicin og fysiologi i 2018 gik også til to forskere der har udviklet en type immunterapi som blokerer nogle af de sikkerhedsmekanismer der har vist sig at hæmme immunforsvaret når det forsøger at slå kræftceller ihjel.

Denne type immunterapi har revolutioneret behandlingen af kræft, da den har gjort det muligt helt at kurere ellers terminale patienter der ikke havde andre behandlingsmuligheder, men det virker desværre langtfra for alle. Dette skyldes at behandlingen, som den bruges nu, foregår delvist med bind for øjnene, da den bygger på en generel aktivering af immunforsvaret i en given patient, uden hensyntagen til hvad denne patients T-celler rent faktisk kan se.

Kræftceller er særligt svære at genkende for immunforsvaret, da de kun adskiller sig meget lidt fra raske celler. Derfor kan det være nemmere for dem at skjule sig for immunforsvaret, end for eksempel en virusinficeret celle.

Når immunterapi virker, er det fordi behandlingsformen formår at aktivere de T-celler der er i stand til at genkende de forandringer der er karakteristiske for en kræftcelle. Mange af disse forandringer vil ofte være forårsaget af genetiske mutationer, og er derfor oftest forskellige fra person til person. Der er derfor

et behov for at vi tilrettelægger patienters behandlingsforløb individuelt, og for at gøre det er vi nødt til at se meget nærmere på hvilke forandringer, som lige netop den patients T-celler kan genkende.

Med den teknologi jeg har udviklet under min Ph.d., har vi taget et vigtigt skridt mod at kunne kortlægge netop dette. Hvor man tidligere kun kunne undersøge omkring 30 af de forandringer, der udgør potentielle angrebepunkter for T-cellerne, er vi nu i stand til at kigge på mere end 1000 af de forandringer på én gang. Dette betyder at vi kan få et meget bedre overblik over potentialet af forskellige individers immunforsvar, og kan på sigt gøre læger og forskere i stand til at målrette behandlingen til den enkelte patient, og dermed sikre succesfulde behandlingsforløb.

Teknologi gør brug af ny slags markør

I og med at det er næsten umuligt at forudsige alt hvad en celle kan vise i sit MHC-molekyle, og fordi vi hver især har omkring 10 millioner unikke T-celle receptorer, har det ikke været nogen nem opgave at udvikle den bedste metode til at kortlægge hvad T-cellerne genkender i individuelle patienter. Det har således været nødvendigt at opfinde et system der imødekommer den store variation, som er en naturlig og yderst vigtig del af vores immunsystem. I den teknologi jeg har udviklet, gør jeg brug af relativt korte DNA-sekvenser som jeg benytter som markører for hvad en T-celle ser. Fordelen ved at bruge DNA-sekvenser som markører, er at man herved får et ideelt system til at lave utallige forskellige koder. Vi har således masser af eksempler omkring os, på hvor effektivt DNA kan benyttes til at generere variation. Eksempelvis er ethvert menneske bygget på baggrund af en meget lang kode bestående kun af DNAs fire byggeklodser. På samme måde består de korte DNA-sekvenser som jeg benytter, af de samme fire byggeklodser, som når de sættes sammen i alle de rækkefølger der er muligt, kan generere mere end en milliard forskellige koder. Dermed opnår jeg en variation der mere end opfylder vores behov for at beskrive T-celle genkendelse i individuelle patienter.

Teknologien, som er patenteret og licenseret til en biotek virksomhed, bruges nu til bredt at undersøge hvad det er, der karakteriserer de forandringer der genkendes i flere forskellige slags kræft, og om det ændrer sig efter patienter har modtaget behandling. Desuden benyttes den til at forstå hvad det er immunforsvaret ved en fejl kan komme til at reagere imod i en række autoimmune sygdomme.

Sikker behandling med immunterapi

Teknologien kan desuden benyttes til at gøre immunterapi mere sikker. En lovende form for immunterapi som forsøger at ramme præcis det som karakteriserer kræftceller, kaldes T-celle receptor-genterapi. Her udvælges en T-celle receptor, der på forhånd vides at genkende det der vises i en kræftcelles MHC-molekyle, og denne overføres til individuelle kræftpatienters T-celler. Disse modificerede T-celler gives så tilbage til hver enkelte patient, som nu er udstyret med en hær af aktiverede T-celler som med stor sikkerhed kan identificere og eliminere kræftcellerne. Problemet med denne behandling er, at det er rigtig svært at forudsige om raske celler også står for skud, hvilket har vist sig at have fatale følger: i et eksperimentelt klinisk studie døde to patienter efter at have fået denne type behandling. Disse dødsfald var direkte forbundet med den T-celle receptor som blev benyttet. Den havde fejlidentificeret noget af

det der vises i hjertecellers MHC-molekyle som værende kræft, og derfor angrebet og nedbrudt det raske hjertevæv.

Selvom der godt kan være en vis lighed mellem hvad der vises i de raske cellers MHC-molekyler og de forandringer der er karakteristiske for kræftceller, ville en sådan reaktion næppe opstå naturligt på grund af alle de sikkerhedsmekanismer der normalt regulerer immunforsvaret. Når man derimod går ind og udfører denne slags immunterapi, manipulerer man med nogle af disse, simpelthen på grund af de store mængder af celler der tilføres og deres høje grad af aktivering.

Der er altså et rigtig stort behov for en metode der kan vurdere hvor sikkert det er, at en given T-celle receptor ikke er i stand til at binde til det der vises i MHC-molekylerne i nogen af kroppens raske celler. Noget som jeg har vist at den DNA-baserede teknologi jeg har udviklet også kan benyttes til. Således vil metoden kunne bruges til at frasortere de T-celle-receptorer som er mest risikable at benytte i denne slags immunterapi.

T-cellers skæbne påvirker hinanden

Med den forskning jeg har lavet under min Ph.d er vi altså kommet et stort skridt tættere på at kunne forstå præcis hvad det er der afgør om en patient kan have gavn af en given form for immunterapi. Foruden at kunne gøre sådanne behandlinger mere sikre og effektive, forventer jeg også at de teknikker jeg har udviklet, i fremtiden, vil hjælpe os med at forstå hvordan de forskellige celler i immunsystemet spiller sammen. Vi ved for eksempel allerede nu, at en virusinfektion kan være det der igangsætter en autoimmun sygdom, men vi formår endnu ikke at forklare dette i et bredere perspektiv. Med den teknologi jeg har udviklet, og som jeg stadig udvider brugen af, kan vi nu beskrive så mange forskellige T-celler parallelt at vi også begynder at kunne kortlægge samspillet mellem disse, og herved forstå hvordan T-celler der genkender forskellige forandringer, påvirker hinanden. Dette kan, på den lange bane, betyde at immunterapi også vil kunne tilrettelægges efter individers tidligere sygdomshistorie.