

Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2018

skall delas lika mellan

James P. Allison och Tasuku Honjo

**för deras upptäckt av cancerbehandling genom hämning av
immunförsvarets bromsmekanismer**

SAMMANFATTNING

Cancer är ett av vår tids största gissel och skördar miljontals liv varje år. Genom att förstärka immunsystemets inneboende förmåga att angripa tumörceller har årets Nobelpristagare etablerat en helt ny princip för cancerbehandling.

James P. Allison studerade ett känt protein som visade sig fungera som en broms i immunsystemet. Han insåg möjligheten att släppa på bromsen, så att immunsystemet aktiveras och angriper tumörceller. Han utvecklade sedan konceptet till en helt ny behandlingsprincip.

Tasuku Honjo upptäckte parallellt ett nytt protein på immunceller och kunde genom noggrann kartläggning visa att det också fungerade som en broms, men med en annan mekanism. Upptäckterna lade grunden för utveckling av en mycket effektiv cancerbehandling.

Allisons och Honjos forskning har öppnat dörren för att pröva och kombinera olika metoder för att hämma immunförsvarets bromsar i syfte att behandla cancer. De banbrytande upptäckterna utgör en milstolpe i kampen mot cancer.

Kan immunförsvaret mobiliseras för behandling av cancer?

Cancer är ett samlingsnamn för flera olika sjukdomar som alla kännetecknas av okontrollerad tillväxt av onormala celler med förmåga att spridas till friska organ och vävnader. Flera olika behandlingsmetoder finns tillgängliga och inkluderar, utöver kirurgi och strålbehandling, terapier som har belönats med tidigare Nobelpris. Dit hör till exempel hormonbehandling för prostatacancer (Huggins 1966), cancerbehandling med cellgifter (Elion och Hitchins 1988) och benmärgstransplantation vid leukemi (Thomas 1990). Ännu är dock spridd cancer en av de största utmaningarna för människors hälsa och behovet av nya behandlingsstrategier är stort.

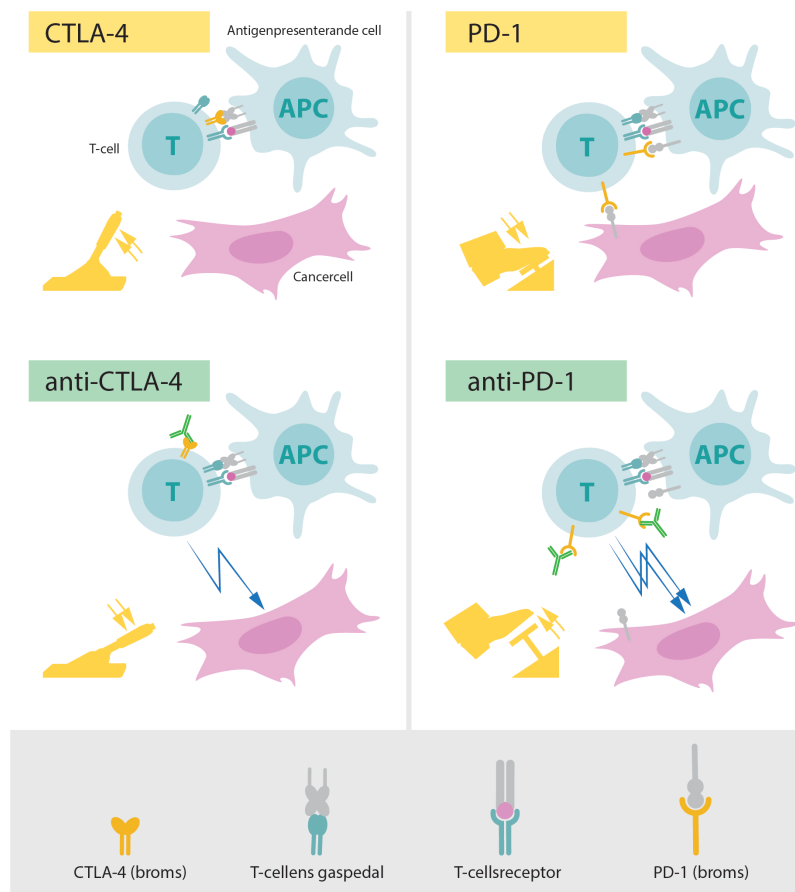
Under senare delen av 1800-talet och in på 1900-talet växte idén fram att stimulera immunförsvaret för att angripa patientens egna tumörceller. Försök genomfördes där man framkallade bakterieinfektioner hos cancerpatienter för att aktivera kroppens eget försvar. Denna strategi rönt endast måttliga framgångar men utnyttjas idag för behandling av cancer i urinblåsan. Man insåg att mer basal kunskap behövdes. Genom intensiv grundforskning lärde man sig allt mer om de fundamentala mekanismerna och hur immunförsvaret på olika sätt kan känna igen cancerceller som främmande. Trots betydande framsteg var det svårt att utveckla nya generaliserbara behandlingsmetoder.

Gaspedaler och bromsar för immunsystemet

Den grundläggande egenskapen hos vårt immunsystem är förmågan att skilja mellan det som är kroppseget och det som är främmande så att till exempel bakterier och virus kan angripas. En viktig aktör i detta försvar är så kallade "T-celler", en sorts vita blodkroppar. Under 1980-talet upptäcktes på denna cells yta T-cellsreceptorer, som känner igen och binder främmande molekyler på andra celler. Bindningen gör så att T-cellen kan försvara kroppen mot angrepp, men för immunsystemets aktivering behövs även proteiner som kan liknas vid T-cellens gaspedaler (se figur). Många forskare bidrog till utvecklingen av denna nya grundforskning, och man upptäckte proteiner som istället fungerar som T-cellens bromsar och motverkar aktivering av immunförsvaret. Genom detta intrikata gas- och bromssystem kan immunförsvaret noggrant regleras så att det kan oskadliggöra främmande mikroorganismer, utan att överreagera och orsaka autoimmuna angrepp på kroppens friska celler och vävnader.

En ny princip för immunterapi

I sitt laboratorium vid University of California, Berkeley, studerade James P. Allison under 1990-talet CTLA-4, ett protein på T-cellernas yta. Han var en av flera forskare som hade observerat att CTLA-4 fungerar som en av T-cellernas bromspedaler. Andra forskare utnyttjade bromsmekanismen för att utveckla behandlingsmetoder vid autoimmunitet. Allison fick emellertid en helt annan idé. Han hade utvecklat ett sätt att blockera funktionen av CTLA-4 genom behandling med en antikropp som binder till CTLA-4-proteinet. Nu ville han veta om blockering av CTLA-4-bromsen kunde aktivera T-celler så att de angriper cancerceller (se figur). I slutet av 1994 genomförde Allison och hans medarbetare det första experimentet i möss, vilket de skyndsamt repeterade över julhelgen. Resultaten var nämligen spektakulära. Mössen med cancer hade blivit botade genom behandling med antikropparna som släpper på bromsen och gör T-cellerna verksamma mot tumören. Trots ett inledningsvis svalt intresse från läkemedelsindustrin, fortsatte Allison sitt ihärdiga arbete för att överföra behandlingsstrategin till terapi för människor. Flera forskargrupper genomförde lovande kliniska försök och 2010 publicerades en viktig studie som visade mycket goda resultat hos patienter med spridd melanom, en slags hudcancer. Hos flera patienter föreföll cancer ha försvunnit, vilket var ett dittills oöverträffat behandlingsresultat.



Figur: Överst till vänster: För aktivering av T-celler behöver T-cellsreceptorn känna igen en främmande struktur bunden till en så kallad antigenpresenterade cell. För aktivering behövs även T-cellens gaspedal. CTLA-4 fungerar som en broms som kan förhindra gaspedalens funktion. **Nederst till vänster:** Allison upptäckte att antikroppar mot CTLA-4 hindrar bromsens funktion vilket leder till att T-cellen aktiveras så att den kan angripa cancerceller. **Överst till höger:** Honjo upptäckte en annan broms (PD-1) som hämmar aktivering av T-cellen. **Nederst till höger:** Antikroppar mot PD-1 hindrar bromsens funktion vilket leder till att T-cellen aktiveras. Resultatet blir ett mycket effektivt angrepp på cancerceller.

Upptäckten av PD-1 och dess betydelse för cancerterapi

Redan 1992, några år före Allison's fynd, hade Tasuku Honjo upptäckt ett annat protein, PD-1, som även det finns på T-cellernas yta. Han var fast besluten att förstå dess betydelse och genom en serie eleganta experiment utförda i sitt laboratorium i Kyoto kunde Honjo tillsammans med sina medarbetare kartlägga proteinets molekylära funktion. Detta visade att PD-1, i likhet med CTLA-4, fungerar som en av immunförsvarets bromspedaler, men med en annan verkningsmekanism (se figur). Han och andra forskargrupper utförde djurförsök som visade att blockering av PD-1 föreföll vara en lovande strategi vid cancerbehandling. Därmed låg vägen öppen för utveckling av en terapi för cancerpatienter. En flerårig process tog vid och 2012 visade kliniska studier mycket goda behandlingseffekter vid flera olika cancersjukdomar inklusive melanom. Resultaten var dramatiska och i flera fall ledde terapin till långvarig effekt på tumörer som tidigare ansetts vara icke behandlingsbara.

Immunologisk checkpoint-terapi vid cancer idag och i framtiden

Efter genombrotten, som påvisade effekter av immunterapi med antikroppar riktade mot hämningsmekanismerna förmedlade av CTLA-4 och PD-1, har den kliniska utvecklingen varit dramatisk. Vi vet nu att behandlingsstrategin, som ofta benämns immunologisk "checkpoint-terapi", på ett avgörande sätt har förbättrat prognosen för många svårt sjuka cancerpatienter. Denna behandling kan som all annan cancerterapi ge upphov till biverkningar, som ibland kan vara mycket allvarliga men som oftast är hanterbara. De orsakas av immunförsvarets överreaktion, vilket leder till autoimmuna angrepp på kroppens normala celler. Intensiv forskning pågår för att i detalj kartlägga behandlingens verkningsmekanismer och därigenom effektivisera den och minska biverkningarna.

Av de två behandlingsstrategierna är den mot PD-1 den mer effektiva, och positiva resultat har uppnåtts vid flera olika cancersjukdomar såsom lungcancer, njurcancer, lymfom och melanom. Hos patienter med melanom har man visat att samtidig CTLA-4- och PD-1-checkpoint-terapi är ännu mer effektiv. Allison och Honjos forskning har således inspirerat till att kombinera olika metoder för att hämma immunförsvarets bromsar i syfte att behandla cancer. För närvarande pågår ett stort antal kliniska studier inriktade mot de flesta olika typer av cancersjukdomar, och nya checkpoint-molekyler har börjat provas som måltavlor för behandling.

I över 100 år har forskarna prövat strategier för att aktivera immunförsvaret till att angripa cancer. Fram till Nobelpristagarnas genombrott var framgångarna måttliga, men immunologisk checkpoint-terapi har revolutionerat behandlingen och förändrat vår syn på hur cancersjukdomar kan behandlas.

Nyckelpublikationer

Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, 11(11), 3887–3895.

Leach, D. R., Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1996). Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271(5256), 1734–1736.

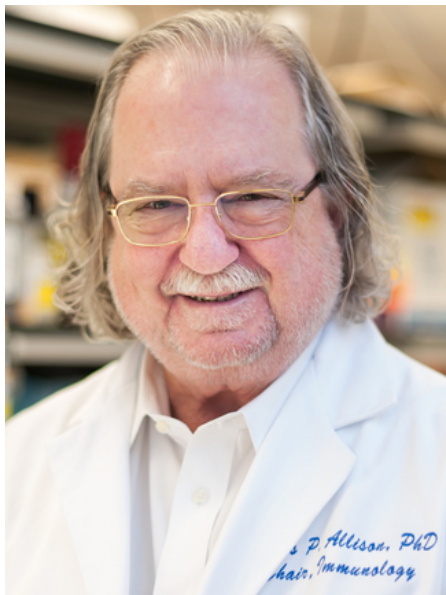
Kwon, E. D., Hurwitz, A. A., Foster, B. A., Madias, C., Feldhaus, A. L., Greenberg, N. M., Burg, M.B. & Allison, J.P. (1997). Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94(15), 8099–8103.

Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N., & Honjo, T. (1999). Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*, 11, 141–151.

Freeman, G.J., Long, A.J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., Fitz, L.J., Malenkovich, N., Okazaki, T., Byrne, M.C., Horton, H.F., Fouser, L., Carter, L., Ling, V., Bowman, M.R., Carreno, B.M., Collins, M., Wood, C.R. & Honjo, T. (2000). Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*, 192(7), 1027–1034.

Hodi, F.S., Mihm, M.C., Soiffer, R.J., Haluska, F.G., Butler, M., Seiden, M.V., Davis, T., Henry-Spires, R., MacRae, S., Willman, A., Padera, R., Jaklitsch, M.T., Shankar, S., Chen, T.C., Korman, A., Allison, J.P. & Dranoff, G. (2003). Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(8), 4712–4717.

Iwai, Y., Terawaki, S., & Honjo, T. (2005). PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol*, 17(2), 133–144



James P. Allison föddes 1948 i Alice, Texas, USA. Han doktorerade 1973 vid The University of Texas, Austin och var 1974-1977 postdoktoral forskare vid Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, California. Han var 1977-1984 verksam vid The University of Texas System Cancer Center, Smithville, Texas; 1985-2004 vid University of California, Berkeley och 2004-2012 vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York. Han var 1997-2012 forskare vid Howard Hughes Medical Institute. Han är sedan 2012 professor vid University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston och är även verksam vid Parker Institute for Cancer Immunotherapy.



Tasuku Honjo föddes 1942 i Kyoto, Japan. Han tog läkarexamen 1966 och var 1971-1974 forskare vid Carnegie Institution of Washington, Baltimore, USA och vid National Institutes of Health, Bethesda, USA. Han doktorerade 1975 vid Kyoto University. 1974-1979 var han verksam vid Tokyo University och 1979-1984 vid Osaka University. Han är sedan 1984 professor vid Kyoto University och 1996-2000 och 2002-2004 var han även dekanus vid Kyoto University.

Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta. Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke