



UPPSALA
UNIVERSITET

Cancercellernas mekanismer för att undgå immunförsvaret

Johana Fernández Martínez

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Cancercellernas mekanismer för att undgå immunförsvaret

Johana Fernández Martínez

Sammanfattning

Interaktionen mellan individens genetiska faktorer och miljön framkallar förändringar i cellerna som kan leda till avvikande tillväxt, cancer. Immunsvar i cancerpatienter är ofta inte idealt. Eftersom cancerceller är onormala celler, kunde man förvänta sig att cancercellerna frambringar cell-förmedlade svar. Det vill säga att immunsystemet bör lokalisera cancercellerna och förstöra dem. Immunsystemet har olika cellulära och molekylära mekanismer för att känna igen och eliminera dessa onormala celler. Viktiga delar i detta system är MHC-molekyler (major histocompatibility complex), T-lymfocytreceptorer, adhesions molekyler, specifika receptorer för olika tumörantigener och cytokiner (Ravinovich et al. 2007). Om någon av dessa processer som behövs för induktion av cell-förmedlat svar misslyckas, kan inte tumördödandet vara effektivt.

Idén om att immunsystemet hämmar tumörtillväxten framfördes av Thomas och Burnet 1957, teorin kallades ”immunologisk övervakning” (immunosurveillance). Denna teori förutsätter att det finns en kontinuerlig framväxt av maligna celler inom en organism som identifieras och elimineras snabbt av immunförsvaret. Den immunologiska övervakningen har verifierats av en förhöjning av tumörfrekvensen hos människor som är immunosupprimerade. Trots immunövervakning har tumörcellerna mekanismer för att undvika immunförsvaret som tillåter deras tillväxt.

Eftersom cancercellerna uppkommer från normala celler, delas de flesta strategier för att komma undan med normal vävnad. Några mekanismer som har identifierats är: uttryck av supprimerande proteiner som TGF- β (tumor growth factor β), nedreglering av MHC I uttryck (major histocompatibility complex I), stimulering av T regulatoriska celler (T reg), utsöndring av prostaglandiner och apoptosresistans. Dessa strategier uppkommer igenom selektion och utväxt av celler med mutationer som gör att de undviker immunsystemet.

Inledning

Cancer är inte en specifik sjukdom, ordet cancer hänvisar till cirka 100 sjukdomar (Yancik och Ries 1991). Dessa sjukdomar har två gemensamma egenskaper, okontrollerad tillväxt och förmåga att skada normal vävnad. Men beroende på vilka specifika mutationer en tumör har och dess lokalisering, kan cancrar i många avseenden vara väldigt olika (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>).

Tumörtillväxt beror på att cellproduktion är större än celldöd, medan de är lika i normal vävnad. I praktiskt taget alla typer av cancer hos människor har maskineriet som reglerar cellens tillväxt och delning skadats. Cellcykeln har fyra steg: G1, S, G2 och M fas då mitosen sker. När de olika tillväxthämmande proteiner och kontrollpunkter som reglerar cykeln slutar att fungera, på grund av mutationer, är cellcykeln inte längre under en fast reglering.

Tumörceller kan dela sig så snabbt att immunsvaret inte är tillräckligt för att hålla tillväxten i schack, på så sätt överträffas immunförsvaret av tumörcellernas tillväxthastighet.

1957 lade Thomas och Burnet fram sin teori om immunologisk övervakning. I den föreslår de att immunsystemet ansvarar för upptäckt och eliminering av maligna celler.

Efter publiceringen av denna teori visades den funktionella rollen av antigen-presenterande celler i cross-priming för T-cellsaktivering och en modell för immunförsvarets övervakning av cancer togs fram. Trots det, var idén om immunologisk övervakning inte helt accepterad fram till 1990-talet. Experimentella djurmodeller med knockout möss bekräftade då förekomsten av immunologisk övervakning i både kemisk framkallade och spontana tumörer. Den viktiga rollen av immuneffektorceller såsom B, T, naturliga mördarceller (NK) och natural killer T (NKT) celler i den immunologiska övervakningen har sedan klargjorts (Dunn et al. 2002).

Tyvärr så förekommer cancer även hos personer med fullt fungerande immunförsvaret, vilket leder till slutsatsen att cancercellerna har vissa strategier för att komma undan immunövervakning.

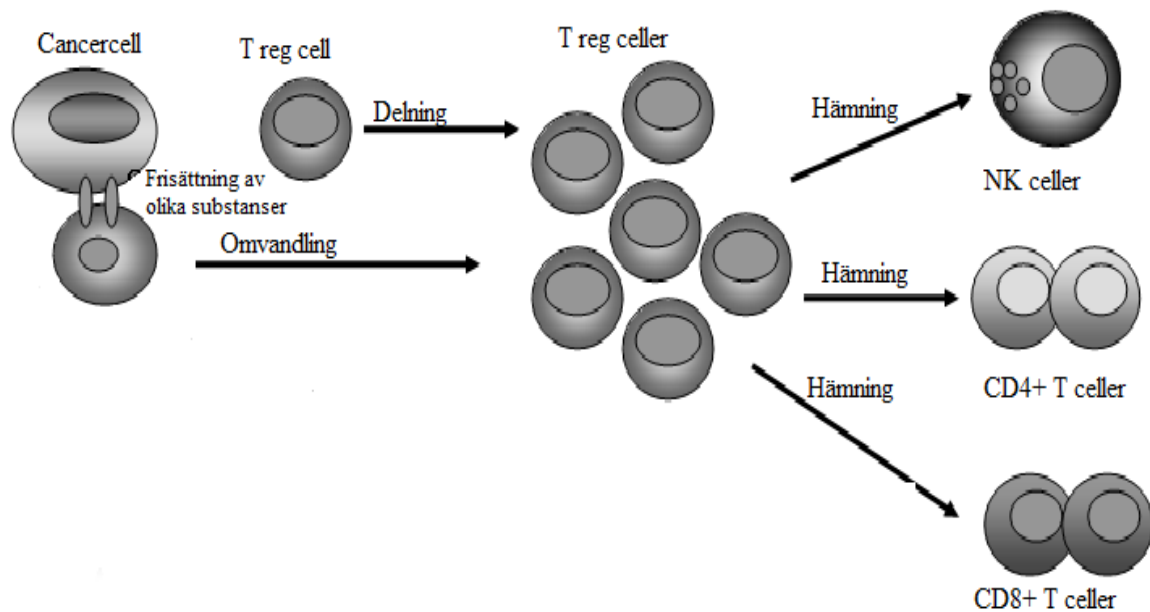
Cancer celler har olika mekanismer för att undgå immunförsvaret. Dessa mekanismer kan variera mellan olika typer av cancer och även olika cancerformer av en viss typ. Kunskapen om dessa mekanismer är nödvändig för att utveckla nya vacciner som specifikt inriktar sig på tumörens flykt undan immunförsvaret. Det kan också vara viktigt att förutsäga tumörens känslighet för olika tillgängliga behandlingar som strålning och kemoterapi. Till exempel, en tumör som utsöndrar höga halter av immunhämmande cytokiner kan vara mindre känslig för behandling med Th1 stimulerande cytokiner såsom interleukin 2 och INF gamma än en tumör som inte utsöndrar immunhämmande cytokiner.

I följande avsnitt presenteras de olika mekanismer som cancer celler kan ha för att undgå immunövervakning var för sig.

Stimulering av T regulatoriska celler

T regulatoriska celler (T reg) är en del av immunförsvaret som hämmar immunsvaret av andra celler. Detta är en viktig egen kontroll inbyggd i immunsystemet att förhindra överdrivna reaktioner. T reg celler kommer i många former, de som uttrycker det transmembrana glykoproteinet CD8 (CD8+ T-celler), de som uttrycker CD4, CD25 och Foxp3 (CD4+ CD25+ regulatoriska T celler) och andra celltyper som har en hämmande funktion. Dessa celler är inblandade i att nedreglera immunsvaret efter att de har lyckats ta itu med invaderande organismer, och även i regleringen av immunsvaret som potentiellt kan attackera egna vävnader (<http://www.cancer.gov/dictionary/?expand=R>).

Nyligen har ett stort intresse fokuserats på premissen att tumörer kan destabilisera immunsystemet genom att främja ökning, rekryteringen och aktiveringen av T reg celler (Figur 1). CD4⁺ CD25⁺ T regs identifierades av Sakaguchi i 1995 som naturligt perifera T-celler och de utgör 5-10% av alla perifera T-celler. De uttrycker CD25 konstitutivt och dämpar T-cellers svar *in vivo* (Ravinovich et al. 2007).



Figur 1. Det finns två sätt att öka mängden av T regulatoriska celler. Ett av dem är att några cancerceller omvandlas till T regulatoriska celler genom utsöndring av olika substanser (TGF-beta) och det andra är att cancercellerna kan främja ökning, rekrytering och aktivering av T regulatoriska celler. T regulatoriska celler i sin tur kan hämma NK (natural killer), CD4+ och CD8+ T-celler (omritad efter Yan och Ansel 2009)

Det har bevisats att CD4+ CD25+ T reg celler kan dämpa olika slags antimikrobiella och antitumörala immunsvår, dessa inkluderar även autoimmuna svar genom inhibering av T-, B- och NK-celler. T reg celler kan också hämma tillväxten och immunoglobulinproduktionen av CD19+ B celler (Lim et al. 2004). Ytterligare studier baseras på att T-reg-celler är också kapabla att dämpa utveckling och cytokin produktionen av CD8+-T-celler. Denna dämpning resulterar i förhindrandet av CD8+ T cell-förmedlad avstötning av transplanterat (van Maurik et al. 2002), inhibering av CD8+ T cell-förmedlad hud inflammation (Dubois et al. 2003), försvar mot hepatits C virusinfektion (Rushbrook et al. 2005) och eliminering av tumör cytotoxicitet vid CD8+- T-celler (Yang et al. 2006).

Dessutom, har T reg celler också en verkan på immunceller tillhörande det medfödda immunsystemet. Det har angivits att T reg celler kan inhibera CD3-CD56+ NK cellernas cytotoxiska aktivitet (Ghiringhelli et al. 2005). Det har visat sig att immunosupprimering sker i tumörens miljö och medverkar med tumörtillväxten. T reg celler har inhiberingsegenskaper som hämmar funktionen av T celler och visats vara en signifikant andel av immunosupprimeringen i tumörens miljö (Udaya et al. 2002).

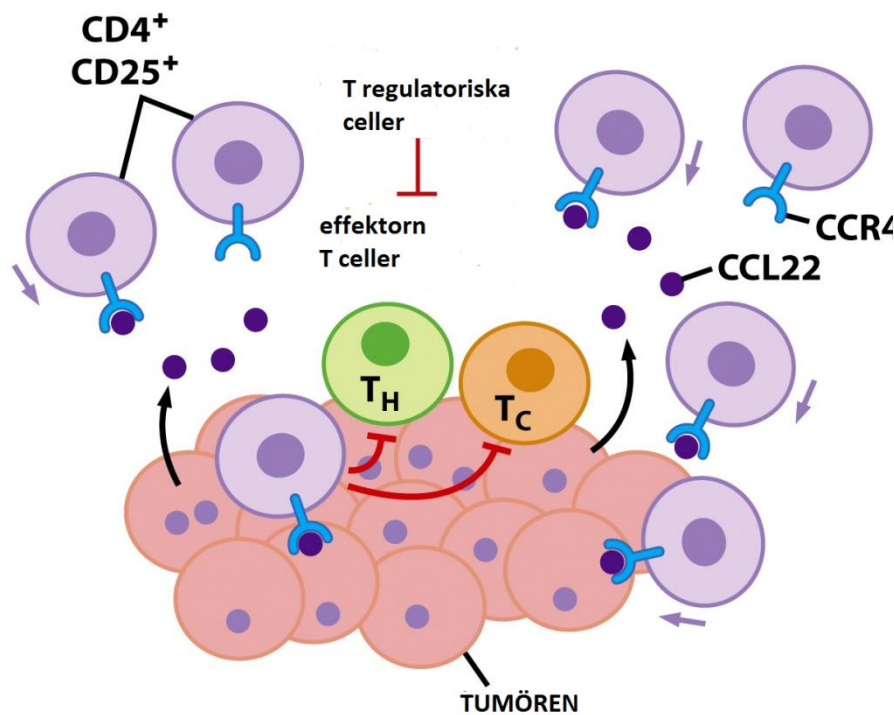
Framtagna bevis antyder att T reg celler är inblandade i regleringen av antitumör immunitet; experimentell reduktion av T reg celler i möss med tumörer kan förbättra immunmedierad tumörrensning och förhöjer det immunbaserade terapivaret (Clarke et al. 2006). Flera studier har genomgående hittat att CD4+CD25+ T-celler liksom CD4+Foxp3+ T celler är i hög grad representerade i tumörvävnaden (tumörmassa, ascites, dränage från lymfkörtlar och mjälte) och i blodet från patienter med olika cancertyper (Ravinovich et al. 2007).

Det har upptäckts en korrelation mellan ökningen av T reg celler och sjukdomsstadiet, histologiska subtyper eller generell överlevnad av cancerpatienter. En studie har hittat en

ökning av T reg celler i patienter med avancerad bröstcancer och att HER+ - men inte HER- tumörer har en viktig roll för denna ökning (Perez et al. 2007).

Ett högt antal T reg celler är associerat med en dålig prognos hos patienter med de flesta typer av solida tumörer. Däremot finner man att höga nivåer av T reg celler är förknippade med god prognos hos patienter med hematologiska maligniteter (Perez et al. 2007).

Det finns några mekanismer som har föreslagits för att förklara ökningen av T reg celler i tumörens miljö. Den första är att T reg celler uttrycker en mängd kemokinreceptorer som CCR2, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8 och CXCR4, de kan migrera som svar på olika slags kemokiner som CCL22, CCL17, CCL1 och CCL4. Bland dessa kemokiner och kemokinreceptorer är CCR4 och CCL22 särskilt viktiga för deras roll i att attrahera T reg celler in i tumörområdet (Figur 2) (Jellem et al. 2001). En studie har visat att T reg celler från äggstockscancer uttrycker funktionellt CCR4 som migrerar till CCL22 in i tumörens miljö. De här T reg cellerna i äggstockstumörer är funktionellt supprimerande och de kan blockera tumörspecifik immunitet, gynna tumörtillväxt och förutsäger dålig patientöverlevnad (Curiel et al. 2004).



Figur 2 Äggstockstumörer är infiltrerade av både effektor (CD4+CD25-) T-celler och av ett överskott av T regulatoriska celler (CD4+CD25+). Dessa T regulatoriska celler hämmar funktionen av effektor T-cellerna som dödar tumören. Den tumörsöndrade kemokinen CCL22 binder sin receptor (CCR4) på T regulatoriska celler och förmedlar rekryteringen av dessa till tumören (omritad efter Weinberg 2007)

En andra mekanism som kan förklara ökningen av intratumörala T reg celler är utvecklingen och *de novo* produktion av T reg i tumören. Miljön kring tumören kan framkalla utvecklingen av T reg celler genom att förvandla CD4+CD25- T celler till CD4+ CD25+ T celler (Valzasina et al. 2006). T reg celler ökar in mängd på de flesta humana tumörer och detta framkallar en ond cirkel av immunosupprimering. T reg inaktivering kan spela en viktig roll för lyckad immunoterapi (Disis och Lysterly 2005).

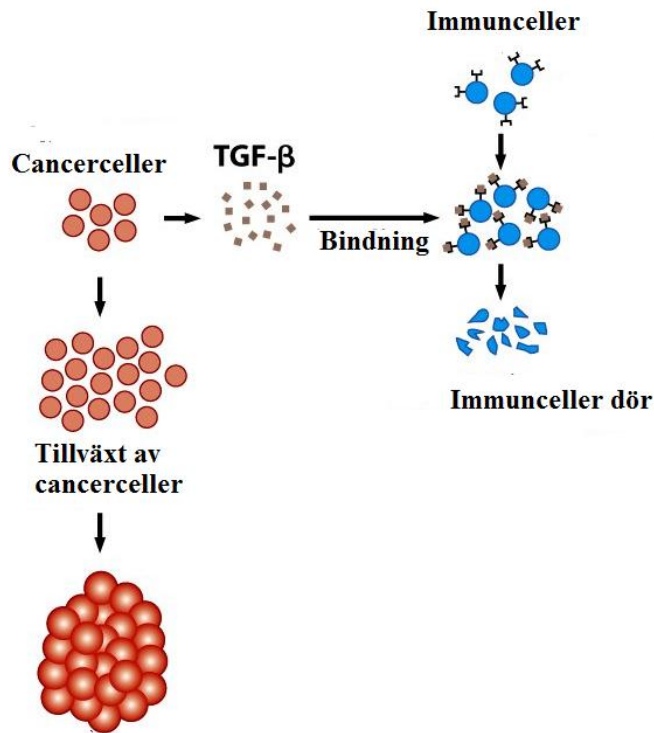
Uttryck av supprimerande proteiner: TGF- β

Olika biologiskt aktiva molekyler (som cytokiner och tillväxtfaktorer) syntetiseras antingen av tumören eller stromaceller och har supprimerande effekter på immunsystemet (Waldmann 2006). TGF- β är ett immunhämmande cytokin som dessutom kan reglera tillväxt, differentiering och funktion av nästan alla celltyper inklusive lymfocyter och monocyter (Li et al. 2006). Effekten av TGF- β har på målcellen beror på olika faktorer som celltyp, aktivitetstillstånd, cellmognad och omgivande vävnad (Blove et al. 2000).

Tanken om att TGF- β skulle kunna vara engagerad i att hjälpa cancercellerna att undvika immunförsvaret startade med två observationer, aktivt TGF- β kan starkt hämma aktivering eller tillväxt av murina lymfocyter in vitro och att en murintumör visade en progressiv tillväxt när den transfekterades att utsöndra latent TGF- β (Alevizopoulos och Mermod 1997). Specifika CD8⁺ cytotoxiska T lymfocyter (CTLs) känner igen peptider presenterade på MHC klass I molekyler på målcellerna. Cell-cell interaktion mellan CTL och målcellen leder till eliminering av målcellerna genom perforinutsöndring från CTL och andra mekanismer som Fas-FasL interaktion (Henkart 1999). Thomas och Massague har demonstrerat att TGF- β verkar på CTLs genom att specifikt dämpa uttrycket av olika cytolytiska genprodukter som perforin, granzym B, CD-95-ligand och IFN- γ (Thomas och Massague 2005).

TGF- β kan påverka CD4⁺ och CD8⁺ svar genom olika mekanismer. Ett exempel är T-lymfocyternas förmåga att svara på höga koncentrationer av TGF- β med tillväxtstopp som troligen orsakas av en blockering i G_{0/1}-S övergång (Alevizopoulos och Mermod 1997). TGF- β kan också omvandla CD4⁺CD25⁻ T-celler till T reg celler. Tumörcellerna utsöndrar en stor mängd av TGF- β (Nakamura et al. 2001). TGF- β kan vara en mycket viktig faktor som bidrar till tumörmedierad omvandling av normala CD4⁺ T celler till T reg celler. Några studier har visat att tumörproducerad TGF- β har en viktig roll i bildandet av T reg celler i tumörens miljö (Liu et al. 2007).

Ett experiment har bevisat att TGF- β har en viktig roll i att hjälpa cancercellerna att undvika immunförsvaret. I studien injicerades 10 möss med en stam av musmelanomceller som kunde utsöndra höga koncentrationer av TGF- β ; man såg att alla mössen dog av cancer inom 45 dagar (Gorelik och Flavell 2001). Utsöndring av TGF- β har hittats i olika typer av cancer, detta inkluderar malignt gliom, bröstcancer, prostatacancer och leukemi (Li et al. 2006). Utvecklingen av T celler, B celler, NK celler, monocyter och makrofager kan vara inhiberade av TGF- β . Dessutom har TGF- β visats inducera apoptos i B och T celler (Figur 3) (Schuster och Kriegelstein 2002).



Figur 3. Cancerceller kan utsöndra TGF- beta (tumor growth factor β) som kan binda till immuncellerna-till exempel B och T-celler- och aktivera apoptos, detta leder till att tumören kan växa utan immunologisk övervakning (omritad efter Weinberg 2007).

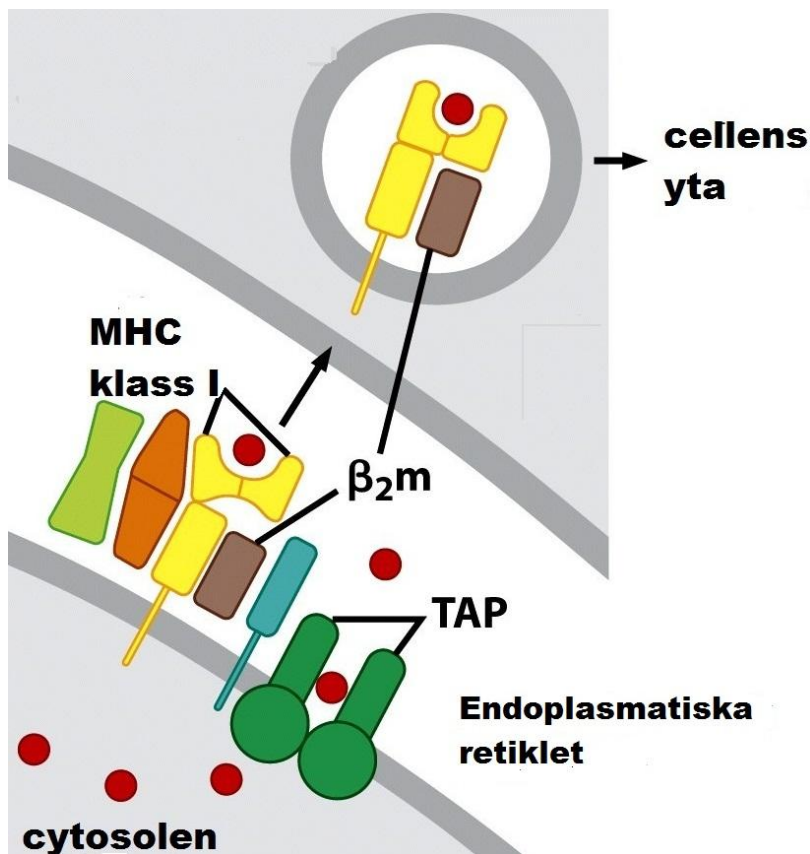
Nedreglering av MHC klass I uttryck

MHC klass I molekylen har en trimerisk struktur som bildas av en transmembran tung kedja associerad icke-kovalent med en lätt kedja ($\beta 2m$) och en 8-11 aminosyror lång peptid. MHC klass I molekyler uttrycks i alla kärnförande celler i kroppen i olika mängder (Kindt et al. 2007). Den viktigaste funktionen av plasmamembran MHC I molekyler är att interagera med T-cell receptorn (TCR) av CD8+ T-celler, detta startar intracellulära signalkaskader som är viktiga både för CD8+ T-cellsutveckling i thymus och CD8+ T aktivering, differentiering och effektor funktion perifert. MHC I molekyler kan också interagera med NK receptorer som finns i NK-celler och differentierade CD8+ T-celler, så kallade killer Ig-like receptors (Dobrovina et al. 2003).

Tumörceller uttrycker MHC klass I peptider (MHC-I), vilket tillåter igenkänning och dödande av tumörcellerna av CD8 T celler. Trots denna potential för upptäckning och eliminering av tumörceller fungerar immunsystemet sällan som ett hinder för tumöruppkomst *in vivo* (Johnsen et al. 2009). En viktig strategi som cancerceller har för att undgå immunsystemet är förmågan att dämpa uttrycket av MHC-I proteiner vilka ansvarar för antigenpresentering. Detta är ofta åstadkommet genom repression av MHC-I genuttryck. Den kontinuerliga genereringen av tumörvarianter genom ökad frekvensen av mutationer kan resultera i undkommandet av T cell igenkänning (Khong och Restifo 2002). Många cancertyper har visats ha ett underskott av MHC-I nivåer (Menon et al. 2002). Förlust av MHC-I proteinet är ofta associerad med en mer invasiv och metastasisk tumör (Seliger et al. 1996). I en studie har

mer än hälften av de undersökta avancerade bröstcancerfallen visats sig ha en antigenpresentation som varit fullständigt förlorad, detta har en korrelation med dålig prognos för patienten.

Cancerceller kan också använda post-translationella mekanismer för att minska MHC-I medierad antigenpresentation. I en studie visas att MHC-I migrerar från endoplasmatiska retiklet till cellens yta genom associering med β_2 mikroglobulin proteinet (β_2m) (Kloor et al. 2005). Normalt binder β_2m till MHC-I genom sin oligopeptid. Men hos vissa högmaligna tumörer fallerar β_2m -syntesen vilket hindrar oligopeptidmarkerade MHC-I molekyler att ta sig till cellytan (Figur 4) (Kloor et al. 2005).



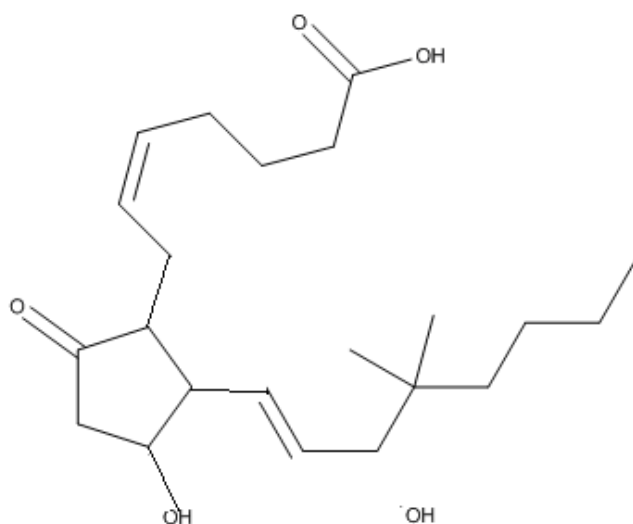
Figur 4: MHC-I (major histocompatibility complex I) och antigenpresentation är beroende av β_2m (β_2 mikroglobulin) för transport från endoplasmatiska retiklet (ER) till cellytan. β_2m är nödvändigt för cellytan uttryck av MHC klass I och stabilisering av peptid bindning. Peptid translokation från cytosolen till endoplasmatiska retiklets lumen är uppnått av TAP proteinet (transporter associated with antigen processing). TAP binder till peptiden i den cytoplasmatiska sida och transport den med ATP förbrukning till ER lumen. MHC klass I molekylen är sedan laddad med peptiden i ER lumen (omritad efter Weinberg 2007).

Ett tidigt steg i antigenpresentation kan också vara stört hos vissa tumörer. Detta beror på felaktighet i TAP1 och TAP2 proteiner (transporter associated with antigen presentation). Dessa proteiner som behövs för att transportera oligopeptider som producerats i proteasomen i cytosolen till MHC-I molekyler som finns i endoplasmatiska retiklets lumen (Figur 4). Antigenpresentation av MHC-I molekyler misslyckas när både TAP1 och TAP2 saknas (Johnsen et al. 2009).

Igenkänning av MHC-I av NK celler minskar dödande av målceller och minskning av MHC-I uttryck ökar NK cellernas dödande av målceller. Detta förklarar varför tumörceller måste selektivt dämpa uttrycket av en av de sex viktigaste MHC-I molekylerna som normalt uttrycks av kroppens celler. Denna hämning kan blockera presentationen av en särskild tumörantigen, därigenom möjliggörs tumörcellernas överlevnad från attacker av antigen-specifika cytotoxiska lymfocyter. Genom att enbart minska antalet MHC-I molekyler på cellytan hindras cancercellerna från att framkalla attacker från NK celler (Ravinovich et al. 2007).

Utsöndring av prostaglandiner

Prostaglandiner är omättade karboxylsyror som består av ett 20 kolatomer långt skelett som också innehåller en ring av fem kolatomer (Figur 5) och baseras på fettsyran arakidonsyra (Roman 2005)



Figur 5. Strukturen av prostaglandin (omritad efter Yeh et al. 2009)

Rollen av prostaglandiner i immunregleringen är komplex. Prostaglandiner påverkar celldifferentiering liksom cell-cell interaktioner. Hos människa ansvarar monocyter och makrofager för prostaglandinproduktionen (Gasparini et al. 2003). Monocyter och närliggande celler spelar en viktig roll i regleringen av interleukinkaskaden som leder till T-cellsutvecklingen och slutligen till immunsvaret. De kan antingen förstärka svaret genom att producera interleukin 1 eller nedreglera det, i första hand genom att utsöndra prostaglandin E2. Prostaglandiner kan spela en viktig roll i immunförsvaret/tumör-cell interaktioner genom följande mekanismer. För det första finns det en mängd prostaglandiner som produceras av celler som är själva aktiva i uttrycket och regleringen av immunförsvarets verksamhet. För det andra, har produktionen av prostaglandiner samband med produktionen av effektor lymfocyter och tumörer. För det tredje, har det visat sig att prostaglandiner som produceras under dessa interaktioner påverkar lymfocyternas och makrofagernas cytotoxicitet mot tumörer.

Produktionen av prostaglandiner regleras av COX (cyclooxygenase) genuttryck (Gasparini et al. 2003). Två separata gener producerar COX-1 och COX-2. COX-1 och COX-2 produceras i

höga nivåer av tumörer (Sombroek et al. 2002). Mer specifikt, COX-2 uttrycks i höga nivåer hos människor med lung-, tjocktarms-, bröst- och prostatacancer (Gasparini et al. 2003). Prostaglandiner produceras av tumörcellerna i förhöjda nivåer när de interagerar med effektor lymfocyter. In vitro har prostaglandiner visats hämma lymfocyternas mitogenes, cytolys och antikroppsproduktion. Kliniska studier har visat att makrofager från patienter med Hodgkins sjukdom producerar förhöjda mängder prostaglandiner. Även tillförsel av prostaglandinhämmare till patienter med bröstcancer, ledde till förhöjd cytotoxicitet av makrofager mot tumörer. Således har prostaglandinproduktion av tumörceller föreslagits som en mekanism genom vilken tumörceller kan undgå immunologisk övervakning.

Apoptosresistans

Organismer har utvecklat olika mekanismer för att eliminera oönskade celler. Ett exempel på sådana celler är cancerceller som växer okontrollerat och skadar kringliggande vävnad. Denna mekanism kallas för apoptos, i vilken cellerna är programmerade för att genomgå självmord som svar för antingen positiv stimulering eller negativ induktion genom förlusten av supprimerande signaler (Elmore 2007). Medlemmar av tumörnekrosfaktor receptorfamiljen (TNFR) är ansvariga för den positiva initieringen av apoptosvägen som svar på en stimulus (Elmore 2007). Bland de vanligaste receptorerna inom denna familj finns TNFR1, TNFR2 och CD95 (också kallad Fas eller APO-1). Medan TNFR1 och CD95 kan påbörja den intracellulära kaskaden som leder till apoptos, kan TNFR2 inte göra det. TNFR2 är inblandad i aktiveringen av transkriptionsfaktor NFκB. TNFR1 har kapacitet för dubbelsignalering och kan även aktivera NFκB. Denna dubbelsignalering kan göra att den har en mindre induktionseffekt av apoptos än CD95 (Wang och Lin 2008).

Mekanismen för apoptosinduktion är liknande för båda TNFR1 och CD95. Bindningen av ligander (TNF för TNFR1 och CD95-ligand för CD95) på cellens yta leder till trimerisering av receptorn. Detta orsakar i sin tur att den intracellulära receptordomänen -som kallas för dödsdomänen (death domain)- associeras, vilket resulterar i rekryteringen av adaptormolekyler. Adaptormolekyler innehåller "death effector domain" (dödseffektordomänen) som aktiverar kaspasen vFLIPs. vFLIPs aktiverar därefter nedströms effektor kaspaser som får cellen att gå i apoptos. Av dessa två apoptosbanor är CD95 den viktigare, för att apoptos startas sällan av TNFR1 om inte proteinsyntesen också har stoppats. TNFR1 och CD95-medierad apoptos är två metoder som används av immunförsvaret för att döda cancerceller. De är oberoende av perforin/granzyme B systemet som används av CTLs, och NKs för att döda målceller.

Två celltyper som deltar i immunförsvaret, T-1 lymfocyter-främst Th1- och naturliga mördareceller, kan framkalla apoptos i cancerceller, genom att frigöra lösliga ligander (TNF eller CD95-ligand) eller genom att uttrycka ligander på sina cellmembran. Dessa ligander binder till CD95 och TNFR1 på cancercellernas yta. Emellertid har många typer av cancer strategier som kringgår och utnyttjar Fas och TNFR1 apoptosbanan. Dessa strategier inkluderar CD95-liganduttryck av cancerceller, uttryck av CD95 "decoy receptors" och uttryck av apoptos suppressiva onkogener som kan leda till receptor förlust (Macher-Goeppinger et al. 2008).

Förr trodde man att uttrycket av CD95-ligand begränsades till celler som deltar i immunförsvaret och i vissa "immunprivilegerade" platser. Vävnader där immunsvaret och därmed sammanhängande inflammatoriska reaktioner kan orsaka irreversibla skador, såsom

ökat, har skyddsmekanismer som hämmar immunförsvaret. Dessa områden kallas ”immunprivilegerade”. Liksom dessa områden, har många typer av cancer konstaterats att uttrycka CD95-ligand (Bennett et al 1999). Uttryckt av CD95-ligand kan orsaka infiltrering av lymfocyter som bär CD95 receptorn att genomgå apoptos (Strand and Galle 1998). CD95-ligand uttryckt och dödande av CD95-uttryckande T-lymfocyter har visats i många typer av tumörer som inkluderar melanom, sarkom, några hjärntumörer, koloncancer, bukspottkörtelcancer och magcancer. Cancerceller kan uttrycka icke-funktionella CD95-receptorer som binder till CD95-ligand men som inte kan påbörja kaspaskaskaden som leder till apoptos (von Bernstorff et al. 1999). Dessa icke-funktionella receptorer kallas för ”decoy receptors”. Cancercellerna kan också utsöndra lösliga ”decoy receptors” som på liknande sätt neutraliserar CD95-ligand. En gen som kodar för en typ av ”decoy receptor” är DcR3, denna gen uttrycks i lung- och tjocktarmcancer (Pitti et al. 1998).

Onkogener som uttrycks i cancerceller kan också undertrycka svar för CD95 och TNFR1 förmedlad-apoptos. Mutation i p53 tumör suppressor gen associeras med minskat uttryck av CD95 på ytan av cancerceller, vilket gör de mindre känsliga för apoptos. Överuttryck av bcl-2 genen har korrelation med malign omvandling och korrelerar negativt med tumörens känslighet för CD95-medieradapoptos *in vivo*. Däremot, bristen på känslighet för apoptos hos tumörer som uttrycker bcl-2 har övervunnits med tillförsel av cytokinerna IFN-gamma och TNF *in vitro* (Weller och Fontana, 1995). Detta visar den potentiella nyttan av dessa cytokiner som immunoterapi för tumörer som uttrycker bcl-2 onkogenen.

Slutsats

Sammanfattningsvis har det lagts fram i denna uppsats fem strategier som cancerceller använder för att undvika immunförsvaret: nedreglering av MHC- I uttryck, hämning av immunsystemets aktivitet genom aktivering av T reg celler, utsöndring av prostaglandiner, uttryck av supprimerande proteiner (TGF- β) och genom att inte svara på aktivering av apoptos.

Kunskapen om dessa strategier är nödvändig för att utveckla nya terapier som specifikt inriktar sig på tumörens undanflykt av immunsystemet. Det finns många angreppspunkter och möjliga terapiformer men minst lika många fallgropar då manipulering av immunförsvaret kan medföra dels ökad autoimmunitet och dels ökad infektionskänslighet.

När det gäller apoptosresistans verkar det finnas goda möjligheter att behandla tumörer som uttrycker bcl-2 med immunmodulerande cytokiner som INF-gamma och TNF.

Möjliga terapiformer är vacciner, men dessa kräver att man identifierar en epitop som är specifik för en viss cancer och att det går att producera antikroppar mot epitopen som inte korsreagerar med egna proteiner. En annan möjlighet är att producera antikroppar som saknar förmågan att starta en immunreaktion (s.k. fab fragment). Dessa kan riktas mot lösliga faktorer som cancrarna producerar t.ex. prostaglandiner, TGF- β .

Nya mediciner skulle kunna angripa dessa strategier för att minska tumörtillväxten, öka känsligheten för andra befintliga mediciner och cellgifter, förbättra förutsättningarna för kirurgi och ytterst bota patienter från cancer.

Denna kunskap är viktig för att kunna förutsäga tumörens känslighet för olika behandlingar som strålning och cellgift. Detta möjliggör skraddarsydda behandlingar som i slutändan leder till förbättrade behandlingsresultat. Till exempel kan en tumör som utsöndrar höga halter av TGF- β som hämmar immunsystemet vara mindre känslig för behandling med mediciner som

stimulerar immunsystemet än en tumör som inte utsöndrar TGF- β som hämmar immunsystemet.

Utan tvekan är kunskapen som finns inom detta område inte tillräcklig för att kunna nå de projektioner som presenterats ovan. Därför är det viktigt att forskningen inom området stimuleras och stöds från flera håll.

Tack

Ett stort tack till min handledare Lage Cerenius och mina medstudenter Elin Allzén och Sonja Buratovic för värdefulla kommentarer på tidigare version av denna översiktssuppsats.

Referenser

- Alevizopoulos A. and Mermoud N. 1997. Transforming growth factor beta: the breaking open of a black box. *Bioessays* **19**: 581-591.
- Bennett M.W., O'Connell J., O'Sullivan G.C., Roche D., Brady C., Kelly J., Collins J.K. and Shanahan F., 1999. Expression of Fas ligand by human gastric adenocarcinomas: a potential mechanism of immune escape in stomach cancer. *Gut* **44**(2):156-62.
- Blobe G.C., Schiemann W.P. and Lodish H.F. 2000. Role of transforming growth factor beta in human disease. *The New England Journal of Medicine*. **342**(18):1350-1358.
- Clarke S., Betts G., Plant A., Wright K., El-Shanawany T., Harrop R., Torkington J., Rees B., Williams G., Gallimore A. and Godkin A. 2006. CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Regulatory T Cells Suppress Anti-Tumor Immune Responses in Patients with Colorectal Cancer. doi: 10.1371/journal.pone.0000129.
- Curiel, T. J., Coukos, G., Zou, L., Alvarez, X., Cheng, P., Mottram, P., Evdeemon-Hogan, M., Conejo-Garcia, J. R., Zhang, L., Burow, M., Zhu, Y., Wei, S., Kryczek, I., Daniel, B., Gordon, A., Myers, L., Lackner, A., Disis, M. L., Knutson, K. L., Chen, L., and Zou, W. 2004. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nature Medicine* **10**(9):942–949.
- Disis L. and Lyerly K. 2005. Global role of the immune system in identifying cancer initiation and limiting disease progression. *Journal of Clinical Oncology* **23**: 8923-8925.
- Dubois B., Chapat L., Goubier A., Papiernik M. and Nicolas J. et al. 2003. Innate CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD8⁺ T cell mediating skin inflammation. *Blood* **102**: 3295-3301.
- Dobrovina E., Dobrovin M., Vider E., Sisson R, O'Reilly R., Dupont B. and Vyas Y. 2003. Evasion from NK Cell Immunity by MHC Class I Chain-Related Molecules Expressing Colon Adenocarcinoma. *The Journal of Immunology* **171**: 6891–6899.
- Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J. and Schreiber R.D. 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology* **3**:991–8.

- Elmore S. 2007. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology* **35**: 495-516.
- Gasparini, G., Longo, R., Sarmiento, R., and Morabito A. 2003. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncology* **4**(10):605–615.
- Ghiringhelli, F., Puig, P. E., Roux, S., Parcellier, A., Schmitt, E., Solary, E., Kroemer, G., Martin, F.,Chauffert, B., and Zitvogel L. 2005. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *The Journal of Experimental Medicine* **202**(7):919–929.
- Gorelik L. and Flavell R. 2001. Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor signalling in T cells. *Nature Medicine* **7**: 1118-1122.
- Henkart P. 1999, Cytotoxic T lymphocytes. In: Paul W.E. editor. *Fundamental immunology*, , pp 1021-1050 . Lippincott-Raven. Philadelphia.
- Iellem A., Mariani M., Lang R., Recalde H., Panina-Bordignon P., Sinigaglia F. and D'Ambrosio D. 2001. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)/CD25(+) regulatory T cells. *The Journal of Experimental Medicine* **194**: 847-853.
- Johnsen A.K., Templeton D. J., Sy M. S. and Harding C. V. 2009. Deficiency of transporter for antigen presentation (TAP) in tumor cells allows evasion of immune surveillance and increases tumorigenesis. *The Journal of Immunology* **163**: 4224-4231.
- Khong H.T. and Restifo N.P. 2002. Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nature Immunology* **3**:999–1005.
- Kindt T., Goldsby R. and Osborne B. 2007. *The major Histocompatibility Complex and Antigen Presentation*. Kuby Immunology. pp 190-195. Freeman, New York.
- Kloor M., Becker C., Benner A., Woerner S., Gebert J., Ferrone S. and von Knebel Doeberitz N. 2005. Immunoselective Pressure and Human Leukocyte Antigen Class I Antigen Machinery Defects in Microsatellite Unstable Colorectal Cancers. *Cancer Research* **65**: 6418-6424.
- Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K. and Flavell R.A. 2006. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annual Review of Immunology* **24**:99–146.
- Lim H. W., Hillsamer P. and Kim C. H. 2004. Regulatory T cells can migrate to follicles upon T cell activation and suppress GC-Th cells and GC-Th cells-driven B cells responses. *The Journal of Clinical Investigation* **114**: 1640-1649.
- Liu, V. C., Wong, L. Y., Jang, T., Shah, A. H., Park, I., Yang, X., Zhang, Q., Lonning, S., Teicher, B. A., and Lee, C. 2007. Tumor evasion of the immune system by converting CD4+CD25- T cells into CD4+CD25+ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF-beta. *The Journal of Immunology* **178** (5):2883–2892.

- Macher-Goeppinger S., Aulmann S., Wagener N., Funke B., Tagscherer K., Haferkamp A., Hohenfellner M., Kim S., Autschbach F., Schirmacher P. and Rot W. 2008. Decoy Receptor 3 Is a Prognostic Factor in Renal Cell Cancer. *Neoplasia* **10**: 1049–1056.
- Menon A.G., Morreau H., Tollenaar R., Alphenaar E., van Puijenbroek M., Putter H., Janssen-van Rhijn C., van de Velde C., Fleuren G. and Kuppen P. 2002. Down-regulation of HLA-A expression correlates with a better prognosis in colorectal cancer patients. *Laboratory Investigation* **82**:1725-1733.
- Nakamura K., Kitani A. and Strober W. 2001. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *The Journal of Experimental Medicine* **194**: 629-644.
- Perez S.A., Karamouzis M., Skarlos D., Ardavanis A., Sotiriadou N., Lliopoulou E., Salagianni M., Orphanos G., Baxevanis C., Rigatos G. and Papamichail M. 2007. CD4+CD25+ regulatory T-cell frequency in HER-2/neu (HER)-positive and (HER)-negative advance-stage breast cancer patients. *Clinical Cancer Research* **13**:2714-2721.
- Pitti Rm, Marsters SA, Lawrence DA, Roy M, Kischkel FC, Dowd P, Huang A, Hillan KJ, Cohen RL, Goddard AD, Botstein D and Ashkenazi A, 1998. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer. *Nature* **396**(6712):699-703.
- Ravinovich G.A., Gabilovich D. and Sotomayor E. 2007. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annual Review of Immunology* **25**:267-296.
- Roman L. 2005. Signal Transduction. Boron W. and Boulpaep E. *Medical Physiology*. pp 104-106. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Rushbrook S., Ward S. and Unitt E. et al. 2005. Regulatory T cells suppress *in vitro* proliferation of virus-specific CD8+ T cells during persistent hepatitis C virus infection. *The Journal of Virology* **79**: 7852-7859.
- Schuster N. and Kriegelstein K. 2002. Mechanisms of TGF-beta-mediated apoptosis. *Cell and Tissue Research* **307**:1-14.
- Seliger B., Hohne A., Knuth A., Bernhard H., Meyer T., Tampe R., Momburg F. and Huber C. 1996. Analysis of the major histo-compatibility complex class I antigen presentation machinery in normal and malignant renal cells: evidence for deficiencies associated with transformation and progression. *Cancer Research* **56**:1756
- Sombroek, C. C., Stam, A. G., Masterson, A. J., Lougheed, S. M., Schakel, M. J., Meijer, C. J., Pinedo, H. M., van den Eertwegh, A. J., Scheper, R. J., and de Gruijl, T. D. (2002). Prostanoids play a major role in the primary tumor-induced inhibition of dendritic cell differentiation. *Journal of Immunology* **168**(9):4333–4343.
- Strand S. and Galle P.R., 1998. Immune evasion by tumours: involvement of the CD95 (APO-1/Fas) system and its clinical implications. *Molecular Medicine Today* **4**(2):63-8.
- Thomas D.A. and Massague J. 2005. TGF-β directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell* **8**:369–80.

- Udaya K., Moore T, Hong-Gu Joo, Tanaka Y., Herrmann V., Doherty G., Drebin J., Strasberg S., Eberlein T., Goedegebuure P. and Linehan D. 2002. Prevalence of Regulatory T Cells Is Increased in Peripheral Blood and Tumor Microenvironment of Patients with Pancreas or Breast Adenocarcinoma. *The Journal of Immunology* **169**: 2756-2761.
- Valzasina, B., Piconese, S., Guiducci, C., and Colombo, M. P. (2006). Tumor-induced expansion of regulatory T cells by conversion of CD4+CD25- lymphocytes is thymus and proliferation independent. *Cancer Research* **66**(8):4488-4495.
- Van Murik A., Herber M., Wood K. and Jones N. 2002. Cutting edge: CD4+CD25+ alloantigen-specific immunoregulatory cells that can prevent CD8+ T cell-mediated graft rejection: Implications for anti-CD154 immunotherapy. *Journal of Immunology* **169**: 5401-5404.
- von Bernstorff W., Spanjaard R.A., Chan A.K., Lockhart D.C., Sadanaga N., Wood I., Peiper M., Goedegebuure P.S. and Eberlein T.J., 1999. Pancreatic cancer cells can evade immune surveillance via nonfunctional Fas (APO-1/CD95) receptors and aberrant expression of functional Fas ligand. *Surgery* **125**(1):73-84.
- Waldmann T.A. 2006. Effective cancer therapy through immunomodulation. *Annual Review of Medicine* **57**:65-81.
- Wang X. and Lin Y. 2008. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes?. *Acta Pharmacologica Sinica* **29**: 1275-1288.
- Weinberg R. 2007. *The biology of cancer*. Garland Science, New York.
- Weller M. and Fontana A., 1995. The failure of current immunotherapy for malignant glioma. Tumor-derived TGF-beta, T-cell apoptosis, and the immune privilege of the brain. *Brain Research News* **21**:128-151.
- Yan Z. and Ansell S. 2009. The role of T reg cells in cancer immunological response. *American Journal of Immunology* **5**: 17-28.
- Yang Z., Novak A., Ziesmer S., Witzig T. and Ansell S. 2006. Attenuation of CD8+ T-cell function by CD4+CD25+ regulatory T cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Research* **66**: 10145-10152.
- Yancik R. and Ries L. 1991. Cancer in the aged. An epidemiologic perspective on treatment issues. *Cancer* **68**: 2502-2510.
- Yeh J., Munson K., Elagib K., Goldfarb A., Sweetser D. and Peterson R. 2009. Discovering chemical modifiers of oncogene-regulated hematopoietic differentiation *Nature Chemical Biology* **5**: 236-243.
- Nacional Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/dictionary/?expand=R>
- World Health Organization. 2009. Cancer <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>