

Miro Viitala ja Maija Hollmén

Makrofagit älykkäästi mukaan syövän hoitoon

Uusilla makrofageja hyödyntävillä hoitomuodoilla pyritään tehostamaan syöpien hoitoa. Nykyiset, hankinnaista immunitettä herättävät immuunivasteen muuntajat (checkpoint inhibitors) ovat mullistaneet syöpien hoidon, mutta niistä hyötyy vain vähemmistö potilaista. Uusia hoitokeinoja kehitetään siksi kiivaasti. Potilaiden, jotka eivät hyödy immuunivasteen muuntajista, ennustetaan hyötävän ”kylmiä” syöpiä ”kuumentavista” eli immuunivastetta herättävistä hoitomuodoista. Syöpäkudoksen makrofagit ovat keskeisiä syövänvastaista immunitettä vaimentavia valkosoluja. Makrofagien salpaus vaikutti aluksi lupaavalta prekliinisten syöpämallien perusteella, mutta kliinisissä tutkimuksissa teho on ollut suurimmaksi osaksi mitätön. Uudeksi lähestymistavaksi ovat nousseet hoitomuodot, jotka voimistavat makrofagien luontaista syöpää torjuvaa toimintaa tai ”uudelleen kouluttavat” syövälle edulliset makrofagit syöpää torjuviksi. Tuleva haaste on ennustaa, mistä hoidosta kukin potilas hyötyy parhaiten.

Immuunijärjestelmämme pyrkii suojaamaan meitä sekä ulkoisia uhkatekijöitä että elimistön omia orastavia pahanlaatuisia soluja vastaan. Syövät oppivat valitettavasti kiertämään tai sammuttamaan immuunivasteen tai jopa keplotelemaan immuunijärjestelmän valkosolut edistämään omaa kasvuaan ja leviämistään. Hankinnaista immunitettä herättävät immuunivasteen muuntajat kuten pembrolitsumabi, nivolumabi ja ipilimumabi ovat mullistaneet syöpien hoidon. Tehokkuudestaan huolimatta niistä hyötyy potilaista vain se vähemmistö, jonka syöpä on immunologisesti aktiivinen eli ”kuuma” (1).

Kiinteiden syöpien kasvaimissa ei usein ole aktiivista immuunivastetta, minkä vuoksi T-lymfosyyttien määrä on niissä pieni eivätkä immuunivasteen muuntajatkaan toimi. Aktiivinen immuunivaste uupuu usein esimerkiksi haima-, munasarja-, rinta- ja eturauhassyövistä sekä glioblastoomista (2). Uusien hoitokeinojen tarve on siis ilmeinen. Erityisen kiivaasti kehitetään hoitoja, jotka muuttaisivat kylmät syövät kuumiksi eli käynnistäisivät immuunivasteen syöpäkudoksessa (3). Tämä todennäköisesti lisäisi kasvainten positiivisia hoitovasteita immuunivasteen muuntajiin.

Miksi makrofagit?

Synnynnäisen immunitetin kautta immuunivastetta herättävien hoitokeinojen ennustetaan auttavan varsinkin niitä potilaita, jotka eivät hyödy immuunivasteen muuntajista. Keskeinen valkosolu syövän ja immuunivasteen vuoropu-

TIETOLAATIKKO. Syövän kasvun mahdollistavat tunnusmerkit eli syövän ominaispiirteet.

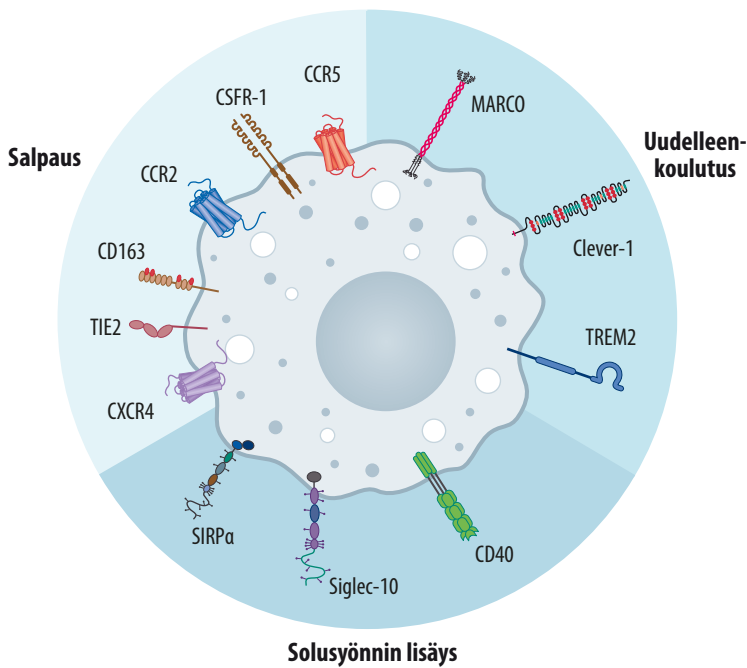
Makrofagit vaikuttavat laajasti lähes kaikkiin syövän ominaispiirteisiin paitsi syöpäsoluille ominaiseen geneettiseen epävakaisuuteen, joka sallii mutaatioiden kertymisen.

Kasvaimen kehittymiseen vaadittavat solumuutokset

- Loputon jakautumiskyky
- Kasvusignaalin ehtymättömyys
- Kasvunestosignaalin puuttuminen
- Solukuoleman välttäminen
- Invaasion ja leviämisen kyky
- Verisuonten uudismuodostus
- Geneettinen epävakaisuus, mutaatiot

Kasvainta tukevat ympäristön muutokset

- Immuunivasteen välttäminen
- Krooninen tulehdus
- Energiatasapainon heilahdukset



KUVA 1. Makrofageja lääkekohteena käyttävien hoitomuotojen kolme erilaista vaikutusmekanismia. Kuvassa esitetään tunnetuimpia molekyyliä, joita estämällä tai aktivoimalla voidaan tukea makrofagien toimintaa syöpää vastaan.

CCL2 = C-C-kemokiiniligandi 2; CCR2 = C-C-kemokiinireseptori 2; CCR5 = C-C-kemokiinireseptori 5; CD40 = CD-antigeeni 40; CD163 = CD-antigeeni 163, myös hemoglobiinihaaskareseptori; Clever-1 = common lymphatic endothelial and vascular endothelial receptor 1, imusuonille ja laskimoille yhteinen reseptori 1; CSF-1R = colony-stimulating factor 1 receptor, makrofagikasvutekijäreseptori; CXCR4 = C-X-C-kemokiinireseptori 4; MARCO = macrophage receptor with collagenous structure, kollageeninomainen makrofagireseptori; Siglec-10 = sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 10, siaalihappoja sitova vasta-aiheenomainen lektiini 10; TIE2 = tyrosine kinase with IgG and endothelial growth factor homology domains 2, myös TEK-reseptorityrosiinikinaasi; TREM2 = triggering receptor expressed on myeloid cells 2, myeloisten solujen ilmentämä aktivaatioreseptori 2

helussa on synnynnäisen immunitietin syöpäsolu, makrofagi (4). Makrofagit ovat erittäin muuntautumiskykyisiä, ja eri tavoin polarisoituneet makrofagit osallistuvat immuunivasteen herättämiseen ja ylläpitämiseen sekä kudoksen rauhoittamiseen ja jälleenrakentamiseen tulehduksen jälkeen.

Syöpäkudoksen sisältämistä valkosoluista valtaosa on yleensä makrofageja, jotka voivat tappaa syöpäsoluja joko suoraan tai muun muassa edistämällä T-lymfosyyttien toimintaa (4). Makrofagien suuri määrä syöpäkudoksessa kuitenkin ennustaa useimmissa syövisissä lyhyttä elinajan odotetta, koska syöpäsolut käyttävät hyväkseen makrofagien omintakeista muuntautumiskykyä ja kouluttavat makrofagit edistämään omaa kasvuaan (5). Makrofagit yl-

läpitävät lähes jokaista syövän ominaispiirrettä (**TIETOLAATIKKO**). Tämän lisäksi ne voivat myös heikentää tai estää syöpähoitojen tehoa ja lisätä hoitoresistenssiä (4).

Makrofagien muuntautumiskyky on lähes rajaton, ja mikroympäristön ohjauksen, muun muassa viestiaineiden mukaan ne pystyvät muuttamaan toimintaansa jopa syöpäsolujen paineen alla. Kehitteillä onkin monia immunologisia hoitokeinoja, joissa lääkekohteena ovat makrofagit (6–9) (**INTERNETTAULUKKO**). Makrofageja lääkekohteena käyttävät hoitomuodot voidaan vaikutusmekanismin perusteella jaotella kolmeen pääryhmään: makrofageja salpaaviin, makrofagien solusyöntiä lisääviin ja makrofageja uudelleen-kouluttaviin hoitoihin (**KUVA 1**) (9).

Makrofagien salpaus

Soluliikenteen estäjät. Suurin osa syöpäkasvaimen makrofageista on peräisin verestä houkutteluista ja syöpäkudoksessa makrofageiksi erilaistuneista monosyyteistä. Siksi kuulostaisikin mielekkäältä estää monosyyttien kulku syöpäkasvaimen ja siten vähentää syövän makrofageilta saamaa kasvuetua. Monet syöpäkasvaimet erittävät ylimäärin valkosoluja houkuttelevia kemokiineja, joista tunnetuin monosyyttien houkuttelija lienee CCL2 (C-C-kemokiiniligandi 2). Kliinisissä tutkimuksissa CCL2-vasta-aineella tai sen reseptorin CCR2:n estäjillä ei kuitenkaan ole ollut erityistä tehoa, eikä aktiivisia kliinisiä tutkimuksia ole enää käynnissä (10–12).

Kemokiinireseptoriparien CXCL12–CXCR4 ja CCL5–CCR5 estäjät ovat menestyneet paremmin. Esimerkiksi CXCR4:n estäjästä motiksafortidista on käynnissä kliinisiä tutkimuksia haimasyövän hoidossa, ja CCR5-vasta-aine leronlimabin Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA on hyväksynyt käytettäväksi CCR5-positiivisen metastoittaisen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon. Edellä mainituissa syövässä CXCR4:n ja CCR5:n estäjät ovat vähentäneet makrofagien määrää syöpäkasvaimessa ja lisänneet syöpäkudoksen immuuniaktivaatiota sekä immuunivasteen muuntajien tehoa (13,14).

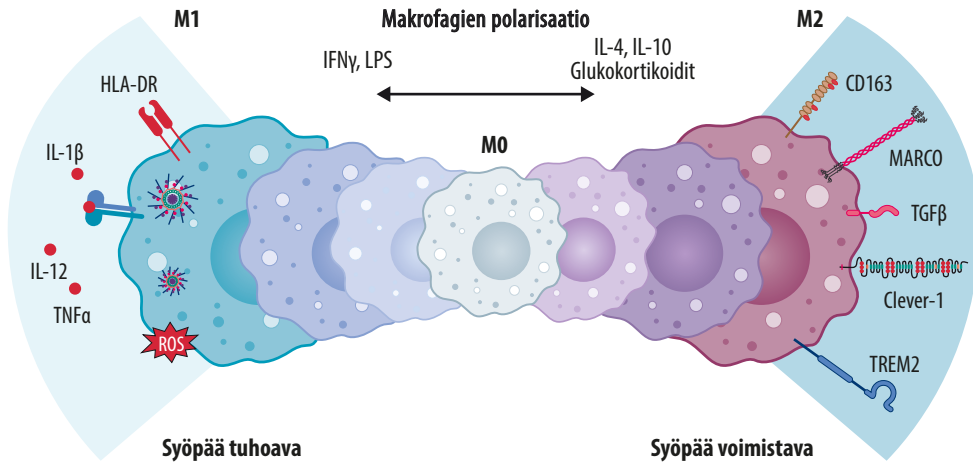
On kuitenkin huomattava, että sama kemokiinireseptori ilmenee usein useamman kuin yhden solutyypin pinnalla. Esimerkiksi myös T-lymfosyytit ilmentävät voimakkaasti CXCR4:ää ja CCR5:tä, eikä näiden reseptoreiden estämisen vaikutusta voida siksi yksiselitteisesti tulkita monosyyttien soluliikenteen estämisen ansioksi.

Kasvutekijän estäjät. Toinen laajaa huomiota saanut lähestymistapa on yksinkertaisesti poistaa mahdollisimman suuri osuus syöpäkasvaimessa olevista makrofageista. Makrofageille keskeinen kasvutekijä CSF-1 aktivoi tyrosiinikinaasireseptorin CSF-1R, jota ilmentävät pääasiassa monosyytit ja makrofagit. CSF-1R:n aktivaatio aiheuttaa monosyyttien erilaistumisen makrofageiksi ja edistää makrofagien selviytymistä. Vaikka CSF-1R:n estäjät vähen-

tävät makrofagien määrää syöpäkasvaimessa, niiden teho kliinisissä kokeissa on ollut heikko (15–17). Poikkeus on diffuusi tenosynoviaalinen jättisolusarkooma, jossa itse syöpäsolut ovat riippuvaisia CSF-1:stä ja vasteet esimerkiksi CSF-1R-vasta-aine emaktutsumabiin ovat tehokkaita ja pitkäaikaisia (18).

Sittemmin on havaittu, että syövät oppivat vastustamaan makrofagien salpausta eri tavoin ja hoitovaste häviää jopa sellaisissa prekliinisissä syöpämalleissa, joissa CSF-1R:n esto aluksi toimii. Esimerkiksi osa syöpäkasvaimen sidekudossoluista ilmentää myös CSF-1R:ää, joissa sen esto lisää kemokiinin CXCL8 erityistä (19). CXCL8 houkuttelee syöpäkasvaimen CXCR2-positiivisia granulosityyttejä, jotka voivat toiminnallisesti sijaistaa makrofageja. Lisäksi muut kasvutekijät – esimerkiksi granulositytti-makrofagikasvutekijä CSF-2 ja granulosityttikasvutekijä CSF-3 – voivat CSF-1:n poissa ollessa erilaistaa ja ylläpitää syöpää edistäviä makrofageja (20,21). Prekliinisissä syöpämalleissa CSF-1R:n esto olikin yhdistettävä CXCR2:n, CSF-2R:n tai CSF-3R:n estäjään, jotta kehittyvä vastustuskyky voitiin kiertää (19–21). Hyväksyttävän tehon saavuttamiseksi makrofagien salpaukseen olisi siis todennäköisesti yhdistettävä jokin toinen hoito, mutta keinot tarvittaisiin myös hoidosta seuraavien resistenssimekanismien havaitsemiseen ja hoitamiseen.

Kohdennettu salpaus. Vaikka makrofagien suuri määrä syöpäkudoksessa ennustaa sellaisenaan huonoa lopputulosta, tarkempi ennustetekijä on makrofagien fenotyyppi eli polarisaatiotila (KUVA 2) (22). Kaikki makrofagit eivät auta syöpää, vaan tietynlaiset, niin sanotut M1-makrofagit jopa voimistavat syöpää tuhoavaa immuunivastetta (4). Siksi on kehitetty hoitokeinoja, joilla voitaisiin kohdennetusti poistaa vain syöväälle hyödylliset makrofagit niiden pinta-antigeenien perusteella. Esimerkiksi hemoglobiinireseptoria CD163 ilmentävät M2-tyyppiset makrofagit ennustavat huonoa taudinkuvaa lähes kaikissa syövässä (23). Prekliinisissä syöpämalleissa CD163-positiivisten makrofagien tappaminen rasvarakkuloilla, jotka päällystettiin CD163-vasta-aineella ja lastattiin solunsalpaaja doksorubisiinilla, lisäsi M1-makrofagien suhteellista määrää ja hidasti syövän



KUVA 2. Makrofagien erilaiset polarisaatiotilat. Kuvan mukainen M1- tai M2-polarisaatio saadaan aikaiseksi soluviljelyssä stimuloimalla niin sanottuja M0-makrofageja joko interferoneilla ja lipopolysakkaridilla (LPS) tai vastaavasti tulehdusta vähentävillä interleukiineilla IL-4 tai IL-10 ja glukokortikoideilla. Kudoksessa tilanne on toinen, ja makrofageilla voi olla samanaikaisesti sekä M1- että M2-makrofagien ominaispiirteitä kudoksen mikroympäristön signaalien mukaan. M1- ja M2-polarisaatiotilojen tunnusomaisia molekyylejä on esitetty kuvassa polarisaation ääripäissä.

HLA-DR = human leukocyte antigen DR, kudosityhteensopivuustekijä; IFN γ = gammainterferoni; ROS = reactive oxygen species, reaktiiviset happiradikaalit; TNF α = tuumorinekroositekijä alfa; TGF β = transforming growth factor beta, transformoiva kasvutekijä beeta; muut lyhenteet selitetty **KUVASSA 1**.

kasvua, mutta tätä hoitokeinoa ei ole vielä tutkittu kliinisissä asetelmissa (24).

Toinen vastaavanlainen keino on syöpäkasvaimen verisuonitusta ylläpitävien TIE2-positiivisten makrofagien salpaus estämällä TIE2-reseptorin ja sen ligandin, angiopoietini 2:n vuorovaikutus. Näistä TIE2-reseptorin estäjät ovat toistaiseksi edenneet angiopoietini 2:n estäjiä pidemmälle, ja jälkimmäisistä esimerkiksi trebananibin teho on kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ollut mitätön. TIE2-reseptorin estäjistä FDA on hyväksynyt regorafenibin ja ripretibinin metastaattisen paksusuolisyövän, munuaissyövän ja ruuansulatuskanavan stroomakasvaimen viimesijaisiksi hoidoiksi (25,26). Tässäkin on huomattava, että verisuonten endoteelisolut ja perisytyt ilmentävät TIE2:ta makrofageja voimakkaammin, eikä TIE2:n estäjien vaikutus siis todennäköisesti johdu vain makrofagien ilmentämän TIE2:n estämisestä.

Makrofagien solusyönnin lisääjät

Salpauksen lisäksi on kehitetty hoitokeinoja, joiden tavoite on tehostaa makrofagien luon-

taista syövänvastaista toimintaa. Nämä hoitokeinot pääasiassa lisäävät makrofagien solusyöntiä, ja sama mekanismi selittää ainakin osan joidenkin käytössä olevien syöpälääkkeiden tehosta (**KUVA 3**).

Esimerkiksi verisyöpien hoitoon käytetty CD20-vasta-aine rituksimabi käytännössä opsonisoi CD20-positiiviset solut, jotka makrofagi vasta-ainereseptoreidensa avulla tunnistaa tuhottaviksi (27). Sama ilmiö selittää myös osan rintasyöpälääkkeen trastutsumabin tehosta, vaikka sen pääasiallinen vaikutusmekanismi on HER2-reseptorin estäminen (28). Näiden lääkkeiden solusyöntiä lisäävä vaikutus riippuu vasta-aineen häntäosan rakenteesta: ihmisen IgG-vasta-aineluokan neljästä isotyypistä tehokkaimmin solusyöntiä aikaansaavat IgG1 ja IgG3 ja heikoimmin IgG2 ja IgG4.

Toisenlaisella mekanismilla solusyöntiä lisää niin sanotun ”älä syö minua”-pinta-antigeenin CD47:n tunnistava vasta-aine magrolimabi. Se ei aktivoi vasta-ainereseptoreita vaan peittää solusyöntiä estävän CD47-pinta-antigeenin, jota monet syöpäsolut yli-ilmentävät. Tällöin CD47 ei voi sitoutua makrofagin pinnalla sijaitsevaan solusyöntiä hillitsevään SIRP α -reseptoriin

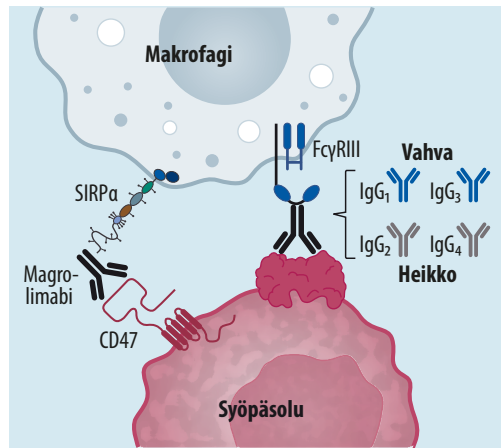
(**KUVA 3**) (29). Fuusioproteiini evorpasepti, jossa SIRP α -reseptorin CD47:ää sitova osa on liitetty inaktiiviseen vasta-aineen häntäosaan, toimii samalla mekanismilla (30). Sekä magrolimabin että evorpaseptin tehoa veri- ja kiinteiden syöpien hoitoon selvitetään useissa kliinisissä tutkimuksissa. Viimeisimmän löydetyn ”älä syö minua” -pinta-antigeenin CD24:n ja sen reseptorin Siglec-10:n vuorovaikutuksen estäminen saattaa tarjota keinon lisätä solusyöntiä CD47-negatiivisissa syövässä, joissa CD24 vaikuttaa usein olevan vastaavasti yllmentynyt (31).

Makrofagien CD40-reseptorin tunnistavat vasta-aineet selikrelumabi ja sotigalimabikaan eivät sido vasta-ainereseptoreita vaan matkivat makrofageja aktivoivaa CD40-ligandia, jota ilmentävät esimerkiksi aktivoitunut T-solut. CD40:n aktivointi edistää makrofagien solusyöntiä ja M1-polarisaatiota (32). Selikrelumabia ja sotigalimabia tutkitaan kliinisissä kokeissa haima-, rinta- ja paksusuolisyövän hoitoina, joissa ne ovat kuumentaneet syöpäkudosta jonkin verran mutta eivät toistaiseksi ole erityisemmin lisänneet immuunivasteen muuntajien tehoa (33,34).

Makrofagien uudelleen kouluttaminen

Makrofagien muuntautumiskyky hoidon perustana. Makrofagien salpaus ei itse asiassa pysty tappamaan kaikkia makrofageja edes niissä prekliinisissä syöpämalleissa, joihin CSF-1R:n esto aluksi tehoa. Sen sijaan CSF-1R:n esto muuttaa jäljelle jäävien makrofagien polarisaatiotilaa, eikä sen tehokkuus näissä syöpämalleissa näytäkään johtuvan varsinaisesti makrofagien salpauksesta vaan selviytyneiden makrofagien toiminnan muuttumisesta syöväälle hyödyllisistä syöväälle vahingollisiksi, joita ilman käsittelyn teho myös katoaa. Makrofagien luontainen muuntautumiskyky näyttää siis säilyvän jopa syöpäkasvaimessa, joka pyrkii pitämään makrofagit itselleen suosiollisina.

Makrofagien muuntautumiskykyä hyväksikäyttäviä hoitokeinoja, joilla syöpäkasvaimen makrofagit voitaisiin ”uudelleen kouluttaa”, tutkitaan ja kehitetään kiivastahtisesti. Käytössä



KUVA 3. Makrofagien solusyöntiä lisäävät hoitokeinot. Vasta-aineen alatyypin IgG₁–IgG₄ mukaan ne voivat aiheuttaa solusyöntiä tarttuessaan samanaikaisesti syöpäsolun pintaproteiiniin sekä makrofagin ilmentämiin Fc γ -reseptoreihin. Syöpäsolut myös ilmentävät ”älä syö minua”-pinta-antigeenia CD47, jota estämällä magrolimabilla voidaan aktivoida makrofagien solusyöntiä.

CD47 = CD-antigeeni 47; Fc γ RIII = Fc γ -reseptori III, solusyöntiä aktivoiva vasta-ainereseptori; IgG = immunoglobuliini eli vasta-aine G; SIRP α = signal regulatory protein α , makrofageja estävä tyrosiinifosfataasi

olevista lääkeaineista esimerkiksi pinnallisen tyvisolusyövän hoitoon käytetty imikimodi, joka aktivoi tulehdusvasteen herättävän TLR7-reseptorin, toiminee ainakin osittain tällä mekanismilla, vaikka aktivoikin myös ihon dendriittisoluja. Myös syöpälääkkeinä käytetyt kinaasien estäjät kuten sorafenibi ja duvelisibi voivat osaltaan uudelleen kouluttaa makrofageja salpaamalla esimerkiksi PI3K-signaalireittiä, mikä voimistaa makrofagien syöpää edistävää polarisaatiotilaa (9). Samoin immuunivasteen muuntajien tehosta osa saattaa riippua PD-1-positiivisista makrofageista, joissa esimerkiksi PD-1-vasta-aine nivolumabi lisää solusyöntiä (35).

Makrofageja uudelleen kouluttavien hoitokeinojen kohteena ovat syöpää edistävissä makrofageissa rikastuneet pinta-antigeenit, kuten erilaiset haaskareseptorit (scavenger receptors), joiden häiritseminen muuttaa makrofagin toimintaa. Makrofagien ilmentämät haaskareseptorit sitovat monenlaisia aineita, joilla voi olla laveja rakenteellisia samankaltaisuuksia.

Ydinasiat

- ▶ Uusia keinoja tarvitaan niiden potilaiden hoitamiseksi, joiden syövät ovat vastustuskykyisiä sekä perinteisille syöpähoitoille että immuunivasteen muuntajille.
- ▶ Makrofagien salpauksen perustuvat hoitokeinot eivät ole toistaiseksi olleet kovin tehokkaita kliinisissä tutkimuksissa.
- ▶ Lupaavimmat hoitokeinot lisäävät makrofagien solusyöntiä tai uudelleenkouluttavat syövälle hyödylliset makrofagit syöpää torjuviksi.
- ▶ Kylmän syöpäkudoksen kuumentaminen käyttämällä makrofageja lääkekohteena herkistää jotkin syövät esimerkiksi immuunivasteen muuntajille.

Esimerkiksi haaskareseptori MARCO sitoo bakteereiden pintarakenteita ja tuo ne makrofagin sisälle, missä ne käynnistävät immuunivasteen. Syövässä MARCO-positiiviset makrofagit liittyvät huonoon ennusteeseen (36). Prekliinisissä syöpämalleissa MARCO-vasta-aine ei varsinaisesti vähentänyt makrofagien määrää syöpäkasvaimessa vaan lisäsi M1-makrofagien suhteellista osuutta, mikä herkisti syöpämallit samanaikaisesti annetulle immuunivasteen muuntajalle (37). MARCO-vasta-aineen vaikutusmekanismi välittyy vasta-aineen yhtäaikaista sitoutumisesta saman makrofagin MARCO- ja vasta-ainereseptoriin, mikä edistää MARCO:n välittämää tulehdusvastetta (36). Kyseistä hoitokeinoa ei ole kuitenkaan vielä tutkittu kliinisissä asetelmissä.

Toinen syövan huonoon ennusteeseen liittyvä haaskareseptori on TREM2, joka sitoo lipoproteiineissa, rasvarakkuloissa sekä bakteereiden ja solujen pinnalla esiintyviä rasvahapoille yhteisiä rakenteita (38). Kuljetettuaan lastinsa solun sisälle TREM2 käynnistää muun muassa PI3K-signaalireitin. Prekliinisissä syöpämalleissa TREM2-vasta-aine, jonka rakenne oli muutettu häntäosastaan vasta-ainereseptoreita sitomattomaksi, salpasi TREM2:n kautta tapahtuvan viestinvälityksen (39). Tämä TREM2-vasta-aine ei vaikuttanut makrofagien

määrään syöpäkasvaimessa mutta lisäsi M1-polarisaatiota ja samanaikaisesti annetun PD-1-vasta-aineen tehokkuutta.

Samalla mekanismilla toimivaa viestinvälitystä estävää TREM2-vasta-ainetta ei kuitenkaan ole vielä tutkittu kliinisissä asetelmissä. Sen sijaan kliiniset tutkimukset on aloitettu makrofagien solusyöntiä lisäävällä IgG₁-luokan TREM2-vasta-aineella, jonka on tarkoitus poistaa TREM2-positiiviset makrofagit syöpäkudoksesta niiden uudelleen kouluttamisen sijasta.

Toistaiseksi pisimmälle kliinisissä tutkimuksissa edennyt hoitokeino, joka perustuu makrofagien uudelleen koulutukseen, lienee Clever-1-vasta-aine beksmarilimabi. Clever-1 on solujen tarttumis- ja haaskareseptori, jota ilmentävät paitsi monosyytit ja makrofagit, myös veri- ja imusuonten endoteelisolut (40). Clever-1 sitoo hyvin monenlaisia rakenteita lipoproteiineista hiilihydraatteihin sekä muun muassa hapettunutta LDL:ää, apoptoottisia soluja ja bakteereita.

Syöpäkasvaimet sisältävät vaihtelevia määriä Clever-1-positiivisia makrofageja, ja niiden suuri määrä liittyy yleensä huonoon ennusteeseen. Prekliinisissä syöpämalleissa Clever-1-vasta-aine ei varsinaisesti vähennä makrofagien tai edes Clever-1-positiivisten makrofagien määrää syöpäkudoksessa, mutta häiritsee Clever-1:n toimintaa. Tämä korostaa M1-makrofageille tyypillisiä piirteitä ja herättää lamaantuneita tappaja-T-lymfosyyttejä (41). Beksmarilimabin rakenne on myös geeniteknisesti muokattu niin, ettei sen häntäosa sitoudu vasta-ainereseptoreihin, vaan sen vaikutus johtuu nimenomaan Clever-1:n häiritsemisestä (42).

Beksmarilimabin tehokkuutta on tutkittu kliinisessä tutkimuksessa rinta-, maksa-, iho-, mahalaukku- ja sappitiehytsyövän hoitoon. Potilaiden luovuttamissa verinäytteissä ennen ja jälkeen beksmarilimabin antamisen on havaittu samankaltaista monosyyttien M1-polarisaation voimistumista ja T-lymfosyyttien heräämistä kuin prekliinisissä syöpämalleissa, ja noin kolmasosa hoidetuista potilaista on saanut positiivisen hoitovasteen (43). Erityisen lupaavaa on, että beksmarilimabi vaikuttaa toimivan nimenomaan sellaisten potilaiden hoidossa, joiden

syöpäkudos on kylmä ennen hoidon aloitusta. Kiinteiden kasvainten lisäksi beksmarilimabin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa tutkitaan nyt myös akuutin myelooisen leukemian ja myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa standardihoidon kanssa annettuna. Mielenkiintoista näissä syöpätyypeissä on se, että Clever-1 ilmenee makrofagien lisäksi myös myelooista alkuperää olevissa syöpäsoluissa, joten beksmarilimabi saattaa vaikuttaa sekä makrofagien että syöpäsolujen kautta.

Lopuksi

Syövän hoito on kehittynyt hurjasti 40 viime vuoden aikana. Edistystä kuvaavat vuosikymmenittäin tapahtuneet harppaukset uusissa ja kohdennetummissa hoitomuodoissa: 1980-luvulla solunsalpaajat, 1990-luvulla verisuonituksen estäjät, 2000-luvulla tyrosiinikinaasien estäjät, 2010-luvulla immuunivasteen muuntajat – ja 2020-luvulla saapuvat toisen sukupolven immuunivasteen muuntajat, kuten makrofagei-

hin kohdennetut hoidot. Näillä kaikilla hoitomuodoilla on edelleen paikkansa onnistuneessa syövän hoidossa, mutta merkittävin käsitteellinen muutos on tapahtunut, kun ymmärrys syövän immunologiasta on parantunut.

On ilmeistä, että syövän moninaisuuden takia hoitokeinoja tarvitaan useampia: eri soluihin ja viestinvälitysketjuihin tehoavia lääkkeitä. Makrofagit olivat pitkään ylenkatsottu solu, eikä niiden todellista potentiaalia syöpää tuhoavan immuunivasteen herättäjänä tutkinut kuin suppea ryhmä tutkijoita ja yrityksiä. Viiden viime vuoden aikana kiinnostus makrofageja kohtaan on lisääntynyt valtavasti, ja siksi puhtaankin immuunivasteen muuntajien toisesta tulemisesta. Seuraava haaste on löytää merkkiaineita, joiden avulla olisi mahdollista valikoida ennalta kustakin hoidosta todennäköisimmin hyötyvät potilaat. Suomessa klinisissä tutkimuksissa makrofageihin kohdistuvista hoidoista on tietomme mukaan ainoastaan beksmarilimabi. ■

MIRO VIITALA, FT

MAIJA HOLLMÉN, dosentti, akatemitutkija

Lääketieteellinen tiedekunta, MediCity-tutkimuslaboratorio
Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Miro Viitala: Ei sidonnaisuuksia

Maija Hollmén: Apuraha (Faron Pharmaceuticals), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Faron Pharmaceuticals), muut sidonnaisuudet (Faron Pharmaceuticals, osakkeenomistaja)

Beksmarilimabi on Faron Pharmaceuticalsin omistama molekyyli.

KIRJALLISUUTTA

1. Galluzzi L, Chan TA, Kroemer G, ym. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci Transl Med* 2018;10:eaat7807.
2. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377:2500–1.
3. Uusi-Mäkälä M, Rämetsä M. Syöpäimmunologian tulevaisuus – immunologisesti kylmä syöpäkuutos kuumaksi. *Duodecim* 2020;136:1147–54.
4. Salmi M. Makrofagit ja syöpä. *Duodecim* 2017;133:829–37.
5. Zhang QW, Liu L, Gong CY, ym. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumors: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2012;7:e50946.
6. Jahchan NS, Mujal AM, Pollack JL, ym. Tuning the tumor myeloid microenvironment to fight cancer. *Front Immunol* 2019;10:1611.
7. Kowal J, Kornete M, Joyce JA. Re-education of macrophages as a therapeutic strategy in cancer. *Immunotherapy* 2019; 11:677–89.
8. Goswami S, Anandhan S, Raychaudhuri D, ym. Myeloid-cell targeted therapies for solid tumors. *Nat Rev Immunol* 2022;23:106–20.
9. Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumor-associated macrophages. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19:402–21.
10. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, ym. Targeting tumor-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-center, open-label, dose-finding, non-randomized, phase Ib trial. *Lancet Oncol* 2016;17:651–62.
11. Linehan D, Noel MS, Hezel AF, ym. Overall survival in a trial of orally administered CCR2 inhibitor CXC872 in locally advanced/metastatic pancreatic cancer: correlation with blood monocyte counts. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 5):92.
12. Noel M, O'Reilly EM, Wolpin BM, ym. Phase Ib study of a small-molecule antagonist of human chemokine (C-C motif) receptor 2 (PF-04136309) in combination with nab-paclitaxel/gemcitabine in first-line treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2020;38:800–11.
13. Halama N, Zoernig I, Berthel A, ym. Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Cancer Cell* 2016;29:587–601.
14. Bockorny B, Macarulla T, Semestny V, ym. Motixafortide and pembrolizumab combined to nanoliposomal irinotecan, fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer: the COMBAT/KEYNOTE-202 trial. *Clin Cancer Res* 2021;27:5020–7.
15. Butowski N, Colman H, De Groot JF, ym. Orally administered colony stimulating factor 1 receptor inhibitor PLX3397 in recurrent glioblastoma: an Ivy Foundation Early-Phase Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2016;18:557–64.
16. Papadopoulos KP, Gluck L, Martin LP, ym. First-in-human study of AMG 820, a monoclonal anti-colony-stimulating factor 1 receptor antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:5703–10.
17. Dowlati A, Harvey RD, Carvajal RD, ym. LY3022855, an anti-colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors refractory to standard therapy: phase I dose-escalation trial. *Invest New Drugs* 2021;39:1057–71.
18. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca C, ym. Long-term clinical activity, safety and patient-reported quality of life for emactuzumab-treated patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour. *Eur J Cancer* 2020;141:162–70.
19. Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, ym. Cancer-associated fibroblasts neutralize the antitumor effect of CSF-1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors. *Cancer Cell* 2017;32:654–68.
20. Hollmén M, Karaman S, Schwager S, ym. G-CSF regulates macrophage phenotype and associates with poor overall survival in human triple-negative breast cancer. *Oncimmunology*. 2016;5:e1115177.
21. Klemm F, Möckl A, Salamero-Boix A, ym. Compensatory CSF-2-driven macrophage activation promotes adaptive resistance to CSF-1R inhibition in breast-to-brain metastasis. *Nat Cancer* 2021;2:1086–101.
22. Cheng S, Li Z, Gao R, ym. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor-infiltrating myeloid cells. *Cell* 2021;184:792–809.
23. Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. *Cancer Sci* 2014;105:1–8.
24. Etzerodt A, Tsalkitzi K, Maniecki M, ym. Specific targeting of CD163+ TAMs mobilizes inflammatory monocytes and promotes T-cell-mediated tumor regression. *J Exp Med* 2019;216:2394–411.
25. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, ym. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2013;381:303–12.
26. Blay J-Y, Serrano C, Heinrich MC, ym. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (INVICTUS): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Oncol* 2020;21:923–34.
27. Van der Meid KR, Elliott MR, Baran AM, ym. Cellular cytotoxicity of next-generation CD20 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Res* 2018;6:1150–60.
28. Shi Y, Fan X, Deng H, ym. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol* 2015;194:4379–86.
29. Advani R, Flinn I, Popplewell L, ym. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379:1711–21.
30. Lakhani NJ, Chow LQM, Gainor JF, ym. Evorpacept alone and in combination with pembrolizumab or trastuzumab in patients with advanced solid tumours (ASPEN-01): a first-in-human, open-label, multicentre, phase I dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2021;22:1740–51.
31. Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, ym. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. *Nature* 2019;572:392–6.
32. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, ym. CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011;331:1612.
33. Byrne KT, Betts CB, Mick R, ym. Neoadjuvant selicrelumab, an agonist CD40 antibody, induces changes in the tumor microenvironment in patients with resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:4574–86.
34. Padrón LJ, Maurer DM, O'Hara MH, ym. Sotigalimab and/or nivolumab with chemotherapy in first-line metastatic pancreatic cancer: clinical and immunologic analyses from the randomized phase II PRINCE trial. *Nat Med* 2022;28:1167–77.
35. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, ym. PD-1 expression by tumor-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumor immunity. *Nature* 2017;545:495–9.
36. Eisinger S, Sarhan D, Boura VF, ym. Targeting a scavenger receptor on tumor-associated macrophages activates tumor cell killing by natural killer cells. *PNAS* 2020;117:32005–16.
37. Georgoudaki AM, Prokopec KE, Boura VF, ym. Reprogramming tumor-associated macrophages by antibody targeting inhibits cancer progression and metastasis. *Cell Rep* 2016;15:2000–11.
38. Katzenelenbogen Y, Sheban F, Yalin A, ym. Coupled scRNA-seq and intracellular protein activity reveal an immunosuppressive role of TREM2 in cancer. *Cell* 2020; 182:872–85.
39. Molgora M, Esaulova E, Vermi W, ym. TREM2 modulation remodels the tumor myeloid landscape enhancing anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2020;182:886–900.
40. Hollmén M, Figueiredo C, Jalkanen S. New tools to prevent cancer growth and spread: a 'Clever' approach. *Br J Cancer* 2020;123:501–9.
41. Viitala M, Virtakoivu R, Tadayon S, ym. Immunotherapeutic blockade of macrophage CLEVER-1 reactivates the CD8+ T cell response against immunosuppressive tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:3289–303.
42. Hollmén M, Maksimov M, Rannikko JH, ym. Nonclinical characterization of bexmarilimab, a CLEVER-1-targeting antibody for supporting immune defense against cancers. *Mol Cancer Ther* 2022;21:1207–18.
43. Bono P, Pasanen A, Verlingue L, ym. Promising clinical benefit rates in advanced cancers alongside potential biomarker correlation in a phase I/II trial investigating bexmarilimab, a novel macrophage-guided immunotherapy. *J Clin Oncol* 2022;40:2645.