Hur kan cancer utvecklas trots immunförsvaret?

Helena Ishak
Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Immunsystemet skyddar våra kroppar från smittämnen så att kroppen inte utsätts för vissa sjukdomar. Men immunsystemet har en dubbelroll i interaktionen med tumörceller då det både kan hindra och gynna tumörutvecklingar. Denna teori beskrivs av begreppet ”immunoediting” vilket kan delas in i tre faser; eliminering, jämvikt och flykt.

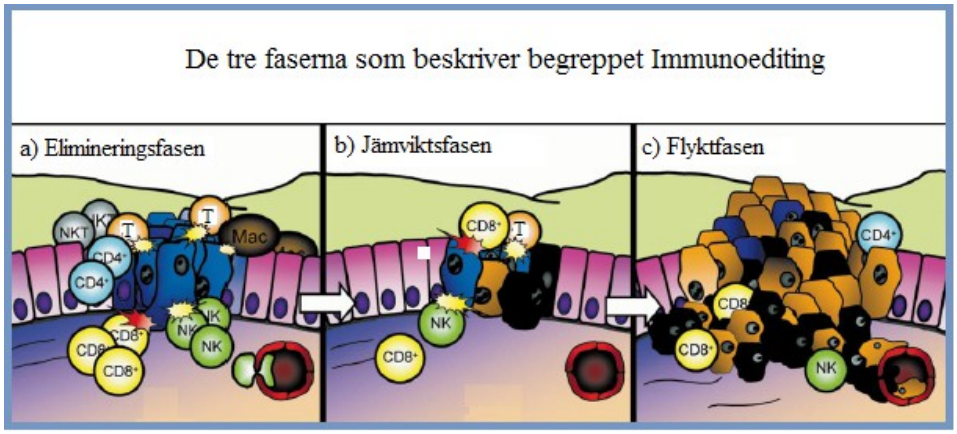
Vad gör immunsystemet när en tumör utvecklas?

Immunsystemets funktion är att skydda kroppen från att insjukna av smittämnen som bl.a. virus, bakterier och parasiter. Men immunsystemet är dock inte lika bra på att ta död på tumörceller. Dels för att dessa är kroppens egna celler, men även för att tumörceller är duktiga på att gömma sig från immunförsvaret.

Idag finns begreppet ”cancer immunoediting hypotesis” som beskriver interaktionen mellan immunsystemet och tumörceller. Detta begrepp innebär att immunsystemet hindrar tumören från att växa, utveckla och överleva. Men begreppet beskriver även en annan roll av immunsystemet. Den säger att immunsystemet även kan gynna uppkomsten av primära tumörer som har en reducerad förmåga att framkalla immunsvar. Detta gör alltså att tumörer kan fly från att bli detekterade och eliminerade av immunsystemet. Sammanfattningsvis beskriver immunoediting de två rollerna som immunsystemet har i interaktionen med tumörutvecklingar; värd-skyddande och tumörmodulerande funktioner. Både det medfödda och det adaptiva immunsystemet är inblandade i denna interaktion. Immunoediting kan delas in i tre faser: eliminering, jämvikt och flykt (figur 1).

Hur är immunsystemet uppbyggt?
Immunsystemet kan delas in i två större grupper; det ospecifika och det specifika immunsystemet. Det ospecifika immunsystemet är medfött och kallas därför även för det medfödda immunsystemet. Det är den första försvarslinjen som sätts igång när kroppen utsätts för smittämnen.

Det specifika immunsystemet är inte medfött och är långsammare. Denna grupp kallas även för det adaptiva immunsystemet. Varje cell i det adaptiva immunsystemet är specialiserad och har en målantigen (molekyl som känns ingen av immunsystemet). B-lymfocyter och T-lymfocyter ingår i denna grupp.



Figur 1: Immunoeditings består av tre faser. a) Elimineringsfasen går ut på att immunförsvaret eliminerar antigena tumörceller. b) Jämviktsfasen kan ses som en cancerdvala. c) Flyktfasen innebär att tumörceller använder olika mekanismer för att undgå immunförsvaret. Bilden är omritad efter Dunn *et al.* (2004).

Eliminering – när immunsystemet skyddar kroppen från tumörutvecklingar

Elimineringsfasen beskriver hur kroppen skyddas från tumörutvecklingar med hjälp av immunsystemet (figur 1a). Denna fas kan också beskrivas som begreppet immunövervakningsteorin. Elimineringsfasen kan utgöra hela immunoediting om tumören elimineras fullständigt under denna fas. Både det adaptiva och medfödda immunförsvaret är inblandade i elimineringen av tumörcellerna.

När en tumör utvecklas bildas en mindre störning i den omgivande vävnaden. Detta leder då till att vävnaden utsöndrar inflammatoriska cytokiner som fungerar som signalmolekyler. Cytokinerna varnar då de medfödda immuneffektorcellerna såsom naturliga mördar T-celler (NKT), naturliga mördarceller (NK-celler), T-celler, makrofager och dendritceller (DC). Denna varning gör så att lymfocyterna (T-, NKT- och NK-celler) producerar andra typer av cytokiner, vilka är interferon-gamma (IFN-γ) och IL-2, vilka använder olika mekanismer som tar död på en mängd tumörceller. Dessa cytokiner gör även så att antigenerna från de redan döda tumörcellernas blir tillgängliga, vilket aktiverar reaktioner från det adaptiva immunförsvaret. En antigen fungerar som markör för olika celltyper och presenterar cellen för immunsystemet så att de kan kännas igen.

DC aktiveras tack vare cytokinerna som har bildats under det medfödda immunförsvarets verkan, vilket gör att de tar upp de tillgängliga tumörantigenerna. Dessa mognade antigenbärande DC migrerar därefter till dränerade lymfkörtlar vilket inducerar aktiveringen av tumörspecifika T-celler som kallas CD4+ och CD8+. CD4+ och CD8+ tar sig till tumören och eliminerar resten av de antigenbärande tumörcellerna. Dessa specifika T-celler leder även till ökad IFN-γ-produktion och därför till ytterligare celldöd.

Jämvikt – en cancerdvala

Tumörceller som har överlevt elimineringsfasen inleder nu jämviktsfasen (figur 1b). Denna fas är förmodligen den längsta av de tre faserna och kan ske under en period av flera år hos människor. Begreppet ”cancerdvala” kan användas för att beskriva denna period. Delar av immunsystemet använder kraftfulla selektionstryck på tumörcellerna vilket gör dem genetiskt instabila och muterade. Tumörcellers heterogenitet och dess genetiska instabilitet i denna fas är troligtvis de viktigaste krafterna som gör att de så småningom kan motstå immunförsvaret. Till sist består jämviktsfasen av en

ny population med olika varianter av tumörceller som har reducerad immunrespons.

Denna fas har illustrerats genom ett antal upptäck. Till exempel har en sekundär melanom visats förekomma hos två mottagare efter en organtransplantation från en och samma donator. Donatorn hade en historisk cancersjukdom men sjukdomen var botad och donatorn ansågs vara tumörfri under transplantationen. Detta tyder alltså på att immunsuppressionen hos dessa mottagare har underlättat en snabb tumörutveckling, då den hos donatorns kompetenta immunsystem, hållits i jämviktsfasen.

Flykt – tumörcellernas mekanismer för att fly från immmunsystemet

Förekomsten av antigenbärande tumörer visar att tumörcellerna har använt sig av olika strategier för att undkomma immunsystemet (figur 1c). Dessa strategier kan delas in i tre grupper: Brist på igenkänning, avsaknad känslighet och induktion av immundysfunktion.

Brist på igenkänning

Celler har receptorer på sina ytor som har som uppgift att fånga upp och vidarefodra signaler. Detta görs genom att de har hög affinitet för en bestämd typ av ligand, vilket är en mindre molekyl som binder sig ihop med receptorn. Tack vare flera receptor-ligand-interaktioner kan immunförsvaret känna igen tumörer. En strategi tumörceller använder sig av för att fly från immunförsvaret är genom en försämrad antigenpresentation. Denna försämrade antigenpresentationen är oftast en följd av mutationer eller deletioner i gener som kodar för antigenprocessingen. Exempelvis känner T-cellers receptorer igen en viss typ av klassisk antigen som alla celler har på cellytan. Denna antigens uppgift är att binda och presentera cellen för immunsystemet när cellen har infekterats. Förlust av antigener minskar T-cellers aktivering och därmed igenkänning av tumörcellerna. Tumörceller kan förlora dessa antigener genom en mängd olika mekanismer.

Tumörceller som saknar sina antigener och därför inte längre känns igen av T-celler kan istället elimineras av NK-celler då dessa känner igen dem på andra sätt. Receptorer som finns på NK-celler kan nämligen känna igen och binda till en annan typ av ligand, en så kallad stressinducerad antigen, som uttrycks på ytan av stressade celler eller celler som har en avvikande tillväxt. Men tumörer har förmåga att sprida lösliga ligander (som normaltvist uttrycks på ytan av stressade celler) så att de binder till NK-cellers receptorer och därmed leder till nedbrytning av dessa receptorer.

Tumörceller kan även fly från immunsystemets igenkänning genom att förflytta balansen för T- och NK-cellers aktivering och inhibering mot hämning. Som tidigare nämnt saknar tumörer oftast de klassiska antigenerna vilket gör det möjligt för dem att undkomma T-cellers attacker. Istället har tumörer visat att de istället uttrycker Icke-klassiska antigener vilka skyddar dem från att kännas igen av immunsystemet. Dessa antigener binder till hämmande receptorer som uttrycks av NK-celler och undergrupper av T-celler, vilket leder till att funktionen av dessa celler från immunförsvaret inhiberas. Även produktion av effektorfunktioner som bl.a. IFN-γ strängs av genom dessa antigener.

Andra metoder som gynnar tumörcellernas flykt från immunsystemet är genom apoptos-inducering. Apoptos innebär programmerad celldöd, och en viss typ av lösliga icke-klassiska antigener inducerar apoptos i specifika T-celler via en mekanism. Tumörceller uttrycker även en annan typ av ligand som binder till en viss receptor som sänder inhiberande signaler till T-celler, vilket leder till hämning av dess immunsvar.

Regulatoriska T-celler (Treg-celler) har som uppgift att behålla en balans i immunsystemet genom att hämma vissa immunsvar för att förhindra överdrivna reaktioner av vissa lymfocyter. Detta görs genom

att Treg dramatiskt undertrycker specifika T-cellers funktioner, celltillväxt och utsöndring av cytokiner. Kroppen skyddas därför från flera T-cell-medierade autoimmuna sjukdomar. Kontroll via Treg kan förloras i vissa sjukdomar p.g.a. brist eller överskott av T-reg, och i sådana fall kan T-reg dämpa anti-tumörresponser. Flera typer av humana tumörer har visats kunna infiltreras av Treg, och ju större funktion och frekvens av T-reg det är, desto sämre cancersjukdoms-prognos.

Brist på känslighet
Som tidigare nämnt innebär apoptos programmerad celldöd, och denna mekanism är livsviktig för att oönskade, överflödiga eller potentiellt skadliga celler ska kunna elimineras. Defekter i apoptosregleringen kan därför leda till en okontrollerad celltillväxt och expansion av tumörceller. Tumörceller blir resistenta mot apoptos genom att de stör flera reglerade mekanismer. Bland annat kan nedreglering av en viss typ av tumörsuppressor-protein göra så att tumörer blir resistenta mot apoptos. Tumörer kan även bli resistenta mot apoptos genom att balansen mellan anti-apoptotiska och pro-apoptotiska proteiner som reglerar apoptos rubbas. Obalansen mellan dessa kan bildas genom att det blir ett överuttryck av anti-apoptotiska molekyler. Anti-apoptotiska proteiner inducerar apoptos genom att de har som uppgift att blockera den mitokondriella frisläppningen av en viss protein som finns på mitokondriernas innermembran. Resistens mot apoptos gör att tumörer kan fly från både icke-immunövervaknings- och immunövervakningsmekanismer. Tumörer kan även utveckla en specifik resistens mot effektormekanismerna av cytotoxiska lymfocyter.

Även nedreglering av receptorer eller försämring av receptorers funktioner är exempel på många avvikelser som har kunnat identifierats hos cancerpatienter. Dessa avvikelser leder till försämrad signalering och därmed minskad apoptos.

Induktion av immundysfunktion
Det är förmodligen flera faktorer som orsakar immundysfunktion hos cancerpatienter. Dessa faktorer är bland annat ålder. Äldre människor lider oftast av en försämrad immunförsvar. Detta innebär att cancer uppstår i högre frekvens hos dem än hos människor med bra immunförsvar. Försämrad allmäntillstånd och immunhämmande cytokiner kan också leda till immundysfunktion. Kronisk immunsuppressiv tillstånd som dämpar T-cellsfunktionen kan orsakas av ihållande kroniska inflammationer som är associerade med cancer, autoimmuna sjukdomar och vissa infektionssjukdomar.

Vad ger detta oss för framtida utsikter?

Det finns fortfarande många mekanismer som vi än idag inte känner igen och har full förståelse för. Idag forskas det mycket i interaktionen mellan immunförsvaret och tumörcellerna för att ge en klarare bild om hur immunsystemet eliminerar tumörceller, och hur tumörceller lyckas undkomma immunsystemet. Som följd av ökad förståelse är det möjligt att finna vilka immuna krafter som behöver stärkas för att underlätta naturligt skydd mot tumörer. Immunterapi är aktuellt idag inom forskningsvärlden och är tänkt att fungera som ett vaccin mot cancersjukdomar. Denna metod innebär att immunsystemet själv ska kunna reagera och eliminera tumörceller, och därmed bota cancersjukdomar. Utvecklingen av immunterapi har snabbt gått framåt, men det krävs fortfarande mycket forskning inom det innan den kan fungera som en botemedel.

Mer information

Ishak H. 2013. Hur cancer utvecklas trots immunförsvaret. Självständigt arbete i biologi. Uppsala Universitet