

DOKTORAND: Elisabeth Müller
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for Biovitenskap
FAGOMRÅDE: Tumorimmunologi
VEILEDERE: Dr. Alexandre Corthay,
Prof. Oddmund Bakke,
Prof. Frode Jahnsen
DISPUTASDATO: 28. August 2018

AVHANDLINGENS TITTEL: *Aktivering av kreftbekjempende makrofager for immunterapi mot kreft*

I løpet av de siste par årene har det skjedd en revolusjon innenfor kreftbehandling etter godkjenningen av medisiner som retter seg mot immunsystemet, i stedet for kreftcellene direkte. En type slike medisiner kalles checkpoint-hemmere. Checkpoint-hemmere fungerer ved å fjerne en bremsekloss som hindrer immunsystemet i å drepe kreftceller. Til tross for imponerende resultater er det fortsatt utfordringer, ettersom ikke alle pasienter har effekt av behandlingen.

I sitt PhD-prosjekt har Elisabeth Müller prøvd å finne en bryter som kan skru på en av kroppens immunceller slik at de kan begynne å bekjempe kreftcellene. Hun lyktes i å finne nye kombinasjoner av stoffer som var i stand til å aktivere makrofagers krefthemmende egenskaper i cellekulturer. I tillegg har forskningsgruppen kommet frem til nye strategier for å rette medisiner mot makrofagene i svulsten, blant annet ved hjelp av modifiserte virus og nanopartikler. Disse stoffene og strategiene må først testes ut i dyremodeller for kreft, og dette arbeidet er kommet i gang. Aktivering av kreftbekjempende makrofager har potensiale til å bli et viktig supplement til annen immunterapi. En del pasienter har ikke god nok effekt av checkpoint-hemmere alene, men har behov for andre medisiner i tillegg. Det samme er tilfelle med visse terapeutiske kreftvaksiner som ofte ikke er effektive som eneste behandling.

Det viste seg at makrofager trenger å stimuleres med en kombinasjon av to typer stoffer for å bekjempe kreftceller. Den ene gruppen kalles TLR agonister, og den andre gruppen er proteiner som kalles interferoner. Når makrofagene behandles med begge stoffene, begynner de å produsere et giftig stoff som heter nitrogenmonoksid (NO). Dette stoffet viste seg å være

svært viktig for makrofagenes evne til å stoppe kreftcellenes vekst. Dessverre har det vært vanskelig å bruke interferoner som medisin for å behandle pasienter. Interferoner kan gi bivirkninger og har problemer med å nå frem til svulsten. I sin avhandling beskriver Elisabeth en ny måte å rette interferon-behandlingen mot kreftcellene på. Forskergruppen lagde modifiserte virus som kan infisere kreftceller og programmere disse til å skille ut interferoner. Interferonene vil så aktivere makrofager, som deretter begynner å bekjempe kreftcellene. Virusene er foreløpig kun testet ordentlig i laboratoriet, og det gjenstår å se om de fungerer på samme måte i mus.

I sitt siste forskningsarbeide, forsket Elisabeth og kollegaene på om man kunne erstatte interferonene med noe helt annet. Det viste seg at en spesiell type TLR agonist som heter poly(I:C) kan gjøre makrofagene i stand til å lage sitt eget interferon. Når makrofagene ble behandlet med en vanlig TLR agonist sammen med poly(I:C), ble de i stand til å bekjempe kreftcellene på samme måte som etter behandling med interferoner. Tidligere forskning hadde vist at poly(I:C) kan lages som små nanopartikler, som makrofagene var veldig effektive i å samle opp. Denne studien danner grunnlaget for å teste poly(I:C)-nanopartikler videre som immunterapi for makrofager. Forhåpentligvis vil man i fremtiden være i stand til å aktivere pasientenes egne makrofager til å bekjempe kreften, sammen med resten av immunsystemet.