INTERLEUKIINI 2, TAPPAJASOLUT JA SYÖPÄ

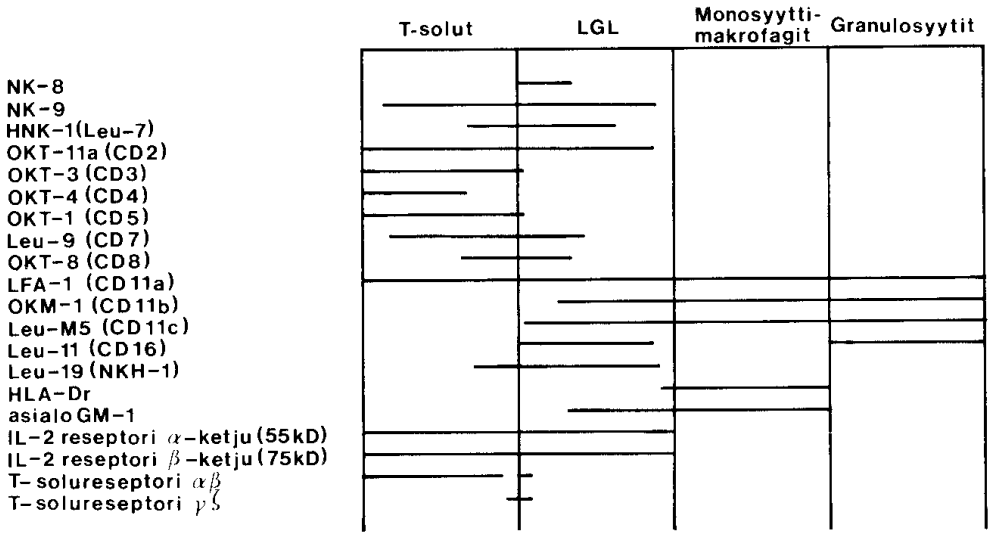
Tuomo Timonen

T-solujen kasvutekijällä eli interleukiini 2:lla stimuloidut lymfosyytit tuhoavat tehokkaasti syöpäsoluja. Tämä viime vuosien merkittävimpiin kuuluva kasvainimmunologian havainto on johtanut hoitokokeiluihin, joista Yhdysvalloissa on jo julkaistu lupaavia tuloksia. Tässä katsauksessa selvitellään tappajasoluterapian teoreettista taustaa ja hoitokokeilujen nykyvaihetta.

Kaksi vuotta sitten yhdysvaltalainen Steven Rosenberg työryhmineen julkaisi alustavat tuloksensa 25 syöpäpotilaan hoidosta interleukiini 2:lla ja tappajasoluilla. Potilaat sairastivat pitkälle edennyttä tautia, johon tavanomainen hoito ei tehonnut. Positiivinen hoitovaste, yksi remissiokin, todettiin 11 potilaalla. Lähinnä melanooma ja munuaiskarsinooma näyttivät olevan tappajasoluille herkkiä, joskin vastetta esiintyi jossain määrin myös suolistokarsinoomatapauksissa (Rosenberg ym. 1985). Äskettäin sama tutkimusryhmä julkaisi laajemman, runsaan sadan potilaan aineistoon pohjautuvan tutkimuksen (Rosenberg ym. 1987). Siinä immunoterapia oli parantanut täydellisesti tai osittain 33 % munuaiskarsinooma- ja 23 % melanoomatapauksista. Myös suolistokarsinoomat ja non-Hodgkin-lymfoomat reagoivat hoitoon, mutta päätelmien tekoon potilasmäärä on liian pieni. Myönteisiä tuloksia melanooma- ja munuaiskarsinoomapotilaiden hoidosta interleukiini 2:lla on julkaissut myös toinen yhdysvaltalainen tutkimusryhmä (West ym. 1987).

TAPPAJASOLUHOIDON TEOREETTINEN TAUSTA

Interleukiini 2:n aktivoimat tappajasolut. Interleukiini 2 (IL-2) kuvattiin alun perin T-solujen kasvutekijänä (T cell growth factor, TCGF) (Morgan ym. 1976, Mier ja Gallo 1980, ks. Punnonen ja Viljanen, tässä numerossa). Sen keskeinen tehtävä on antigeeniin reagoivien T-solujen määrän kasvattaminen immuunivasteen aikana. IL-2:ta tuottavat lähinnä auttaja-T-solut, mutta myös estäjä-T-solut ja luonnolliset tappajasolut saattavat valmistaa sitä jonkin verran (Kasahara ym. 1983). T-solujen kasvusignaali välittyy IL-2-reseptorien kautta. Reseptorissa on kaksi ei-kovalentisti toisiinsa sitoutunutta polypeptidiketjua, joiden molekyylipainot ovat 55 000 ja 70 000—75 000. Raskaampi β-ketju välittää var-



K u v a 1. Veren valkosolujen pintarakenteita. LGL = suuret granulaariset lymfosyytit

sinaisen soluaktivaation, ja kevyempi α-ketju lisää reseptorin affiniteettia (Wang ja Smith 1987).

T-solujen lisäksi IL-2 stimuloi myös luonnollisia tappajasoluja eli NK-soluja (Henney ym. 1981). Nämä ovat veressä kiertäviä, jatkuvasti aktiivisia tappajasoluja, jotka ilman aikaisempaa immunisaatiota tuhoavat pääasiassa pahanlaatuisia ja virusten infektoimia soluja (ks. Herberman 1982, Saksela 1983). Valtaosalla NK-soluista ei ole T-solureseptoria, ja ne eroavat T-soluista useiden muidenkin pintarakenteidensa osalta. Ne kuuluvat nk. suuriin granulaarisiin lymfosyytteihin (LGL), joita on noin 10—15 % veren lymfosyyteistä. Useimmat NK-solut ovat CD16-positiivisia LGL-soluja (kuva 1). NK-solujen kyky tuhota syöpäsoluja on tunnettu jo 15 vuoden ajan. Hoitokokeiluja on kuitenkin estänyt se, että stimuloimattomina nämä tappajasolut tuhoavat varsin heikosti potilaan omasta kasvainkudoksesta tuoreeltaan eristettyjä syöpäsoluja (Herberman 1982).

Syöpäimmunologian tutkimuksessa päästiin uuteen vaiheeseen, kun todettiin, että IL-2 lisäsi huomattavasti lymfosyyttien kykyä tappaa tuoreeltaan eristettyjä kasvainsoluja (Grimm ym. 1982). Havainnon tekijät (Grimm ym. 1983) kutsuivat IL-2:n stimuloimia tappajasoluja LAK-soluiksi (lymphokine activated killer cells). Aluksi LAK-soluja pidettiin ennen kaikkea kohdespektrinsä vuoksi erillisenä, T- ja NK-soluista eroavana lymfosyyttialatyyppinä. Myöhemmin on kuitenkin selvinnyt, että IL-2 stimuloi sekä T- että NK-soluja tuhoamaan syöpäsoluja, mutta että valtaosa veren LAK-soluista on aktivoituneita NK-soluja (Ortaldo ym. 1986, Phillips ja Lanier 1986, Ballas ym. 1987, Kalland ym. 1987, Salup ym. 1987b). Sen sijaan imukudosperäiset LAK-solut ovat T-lymfosyyttejä. LAK-solujen heterogeenisyyden vuoksi nykyisin puhutaan mieluummin LAK-ilmiöstä kuin LAK-soluista (Herberman 1987).

Stimulaatio-olosuhteet ja selektiivisyyden perusta. LAK-ilmiö kehittyy lymfosyytteihin IL-2:n vaikutuksesta noin vuorokauden kuluessa (Grimm ym. 1982). Tarvittavat IL-2:n määrät ovat suuria, noin 10—100-kertaisia verrattuna niihin määriin, jotka riittävät antigeenispesifisten T-solujen aktivaatioon (Tsudo ym. 1987). Annoskynnyksen ajatellaan johtuvan siitä, että LAK-ilmiössä pääosa aktivoituvista soluista on NK-soluja, joiden IL-2-reseptorista aluksi puuttuu affiniteettia lisäävä kevytketju (Siegel ym. 1987, Tsudo ym. 1987). Optimaalinen stimulaatioaika on noin kolme vuorokautta. Pidemmät ajat johtavat yleensä T-solujen suhteellisen määrän lisääntymiseen (Ballas ym. 1987). Tappoaktiivisuuden kehittyminen edellyttää proteiinisyn-

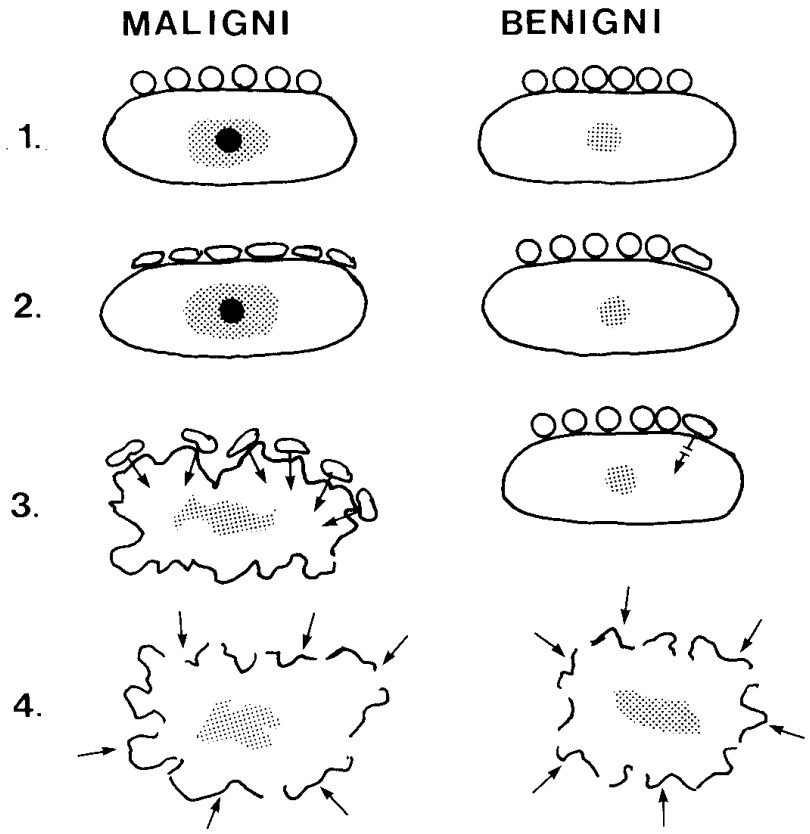
teesiä, mutta solunjakautuminen ei ole välttämätöntä (Grimm 1986). Vielä ei tunneta yksityiskohtaisesti, mihin perustuu tappajasolujen kyky tunnistaa patologisia soluja ja mikä on tappomekanismin molekylaarinen perusta.

Soluvälitteinen sytotoksisuus etenee vaikuttajasolun tyypistä riippumatta tietyn kaavan mukaisesti (Hiserodt ym. 1982). Ensimmäinen vaihe on vaikuttajasolun tarttuminen kohdesoluun. Sen jälkeen seuraa sytotoksisen mekanismin aktivaatio, joka ilmenee Golgin laitteen kääntymisenä päin kohdesolua. Tämän jälkeen tappajasolu erittää toksiineja, jotka tuhoavat kohdesolun. Tähänastisten tulosten perusteella on todennäköistä, että IL-2:n aktivoimat tappajasolut tarttuvat yhtä hyvin pahan- kuin hyvänlaatuisiin soluihin (Heiskala 1987) ja että tarttumisesta huolehtivat pääasiallisesti adheesiomolekyylit. Näistä tärkeimmät ovat »lymphocyte function-associated»- eli LFA-molekyylit (Springer ym. 1987), joilla ei ole varsinaista aktivaatiotehtävää (Hersey ja Bolhuis 1987). Myöskään toksiinit eivät erota pahanlaatuista solua hyvänlaatuisesta (Heiskala 1987). Tunnistuksen täytyy sen vuoksi kehittyä joko aktivaatio- tai sekreetiovaiheen aikana. Aktivaatiota välittävää tappajasolun reseptoria ei tunneta (Hersey ja Bolhuis 1987). Reseptorin tai reseptorien ominaisuudet saattavat paljolti selittää tappajasolujen spesifisyyttä. Toisaalta selektiivisyys voi myös johtua aktivaation jälkeisen sekreetiovaiheen säätelystä, sillä hyvänlaatuiset solut estävät solukontaktin avulla toksiinineritystä (Heiskala ja Timonen 1987) (kuva 2). Ehkä inaktivaatiomekanismi suojaa normaaleja soluja jatkuvasti aktiivisilta ja tarttumiskykyisiltä tappajasoluilta. Pahanlaatuisen transformaation yhteydessä inaktivoivien yhdisteiden määrä todennäköisesti vähenee tai niiden laatu muuttuu. Asian tutkimus on vasta alullaan, eikä kyseisen ilmiön molekylaarisesta taustasta ole toistaiseksi yksityiskohtaista tietoa.

HOITOKOKEILUJEN NYKYVAIHE

IL-2:lla aktivoitujen tappajasolujen kyky tuhota potilaan omia syöpäsoluja on luonnollisesti herättänyt toiveita käyttää LAK-ilmiötä hyväksi immunoterapiassa. Rosenbergin alkuperäisessä hoitokokeilussa potilaille tehtiin 5—10 leukafereesia 2—3 viikon aikana. Jokaisella leukafereesillä eristettiin 10^9—10^{10} veren mononukleaarista valkosolua. Tällainen solupopulaatio sisältää vain 5—10 % CD16-positiivisia NK-soluja, LAK-ilmiön pääasiallisia välittäjiä. Mononukleaarisia soluja stimuloitiin soluviljelyolosuhteissa 3—5 vuorokautta IL-2:lla, minkä jälkeen ne infusoitiin aktivoituina IL-2:n kanssa laskimon kautta takaisin potilaaseen. Annetut IL-2-määrät olivat verraten suuria, noin 10^5 yksikköä/kg. Joka kahdeksas tunti annosteltuna tämä määrä aiheuttaa seerumiin moninkertaiset IL-2-pitoisuudet tavanomaiseen immuunivasteeseen verrattuna.

Rosenbergin ryhmän julkaisemat lupaavat tulokset johtivat monikeskustutkimukseen, johon Yhdysvalloissa ottaa tätä nykyä osaa kuusi eri tutkimusyksikköä. Hoitokokeilussa on mukana ainoastaan melanooma-, munuaiskarsinooma- ja paksusuolisyöpäpotilaita, ja alkuperäiseen hoitokaavioon on tehty joitakin muutoksia (ks. taulukko 1). Tuloksia ei ole vielä julkaistu. National Institutes of Health on kuitenkin antanut ymmärtää, että vaste on ollut samanlainen kuin Rosenbergin tutkimuksissa eli että noin 20—30 % pitkälle edennyttä melanoomaa ja munuaiskarsinoomaa sairastavista on hyötynyt hoidosta ja että paksusuolisyövässä tulokset ovat jonkin verran heikommat (Durant 1987, Lango 1987). Tässä vaiheessa on joka tapauksessa varmaa, että hoidon sivuvaikutukset ovat vaikeat. Vakavin on ilmeisesti endoteelivauriosta johtuva nesteretentio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia ja sydämen vajaatoimintaa. Lisäksi hoitoon liittyy kuumetta, ripulia, anemiaa, verenpaineen laskua, ihottumaa ja munuaisten palautuvaa vajaatoimintaa. Kuolleisuus hoitoon on ollut 1—2 % (Rosenberg ym. 1987). Sivuvaikutukset ilmaantuvat myös pelkällä IL-2:lla. Vielä on epäselvää, syntyvätkö oireet epäsuorasti lymfosyyttistimulaation kautta vai onko IL-2 välittömästi toksinen esimerkiksi endoteelille.



K u v a 2. Mekanismit, joilla tappajasolu tuhoaa vain pahanlaatuisia soluja, ovat toistaiseksi tuntemattomat. Tappajasolut tarttuvat yhtä hyvin pahan- kuin hyvänlaatuisiin soluihin (1). Tarttumista seuraa aktivaatio, joka ilmenee Golgin laitteen kääntymisenä päin kohdesolua ja vaikuttajasolun levittäytymisenä kohdesolun päälle (2). Spesifisyys maligneja soluja kohtaan selittynee ainakin osittain tämän vaiheen säätelyllä. Toisaalta hyvänlaatuiset solut estävät tappajasolujen toksiinineritystä pahanlaatuisia tehokkaammin (3), joten valikoivuus voi olla useamman osatekijän yhteisvaikutusta. Tappajasolujen erittämä yhdiste tuhoaa yhtä tehokkaasti pahan- ja hyvänlaatuisia soluja (4).

Mikäli mononukleaaristen valkosolujen ja IL-2:n käyttö systeemiseen syövänhoitoon antaa lupaavia tuloksia myös kriittisessä monikeskustutkimuksessa, yritetään todennäköisesti seuraavaksi käyttää puhtaampia tappajasolupopulaatioita ja kohdistaa ruiskeet paikallisesti (esim. valtimoon tai vatsaonteloon) sekä yhdistää tappajasoluterapia sytostaatti- ja sädehoitoihin. Näillä muutoksilla pyritään vähäisempiin sivuvaikutuksiin ja suurempaan tehoon. Erityisen mielenkiintoista on tappajasolujen ja sytostaattien yhdistäminen, sillä siitä on saatu koe-eläimillä munuaiskarsinoomamallissa varsin hyviä tuloksia (Salup ym. 1987a).

T a u l u k k o 1. IL-2:n ja tappajasolujen käyttö Yhdysvaltain monikeskustutkimuksessa[1].

Päivä	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
IL-2[2]	×	×	×	×	×							×	×	×	×	×
Leukafereesi								×	×	×	×	×				
Tappajasoluinfuusio												×[3]	×[4]	×[5]		

[1] Ks. Mier 1987
[2] Yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua IL-2:ta annetaan suoneen 100 000 yksikköä/kg joka kahdeksas tunti
[3] mononukleaariset solut päivien 8 ja 9 leukafereesista
[4] mononukleaariset solut päivän 10 leukafereesista
[5] mononukleaariset solut päivien 11 ja 12 leukafereesista

Myös Suomessa on aikomus aloittaa hoitokokeilut paikallisesti ruiskutettavilla tappajasoluilla. HYKS:ssa hoidetaan näin lähitulevaisuudessa endometriumkarsinooman etäpesäkkeitä, munasarjakarsinoomapotilaiden peritoneaalikarsinoosia ja glioomaa leikkauksen jälkeen. Lisäksi Sädehoitoklinikka ottaa osaa monikeskustutkimukseen, jossa melanoomapotilaille annetaan systeemisesti IL-2:ta ja dakarbatsiinia.

Lähivuosina siis selvinnee niin meillä kuin muuallakin, onko tappajasoluilla merkitystä sädetyksen ja sytostaattien ohella pitkälle edenneen syövän hoidossa.

KIRJALLISUUTTA

Ballas Z K, Rasmussen W, Van Otegham J K: Lymphokine-activated killer (LAK) cells. II. Delineation of distinct murine LAK-precursor subpopulations. J Immunol 138: 1647—1652, 1987

Durant J R: Immunotherapy of cancer: the end of the beginning? N Engl J Med 316: 939—941, 1987

Grimm E A, Mazumder A, Zhang H Z, Rosenberg S A: Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. J Exp Med 155: 1823—1841, 1982

Grimm E A, Ramsey K M, Mazumder A, ym.: Lymphokine-activated killer cell phenomenon. II. Precursor phenotype is serologically distinct from peripheral T lymphocytes, memory cytotoxic thymus-derived lymphocytes, and natural killer cells. J Exp Med 157: 884—897, 1983

Grimm E A: Human lymphokine-activated killer cells (LAK cells) as a potential immunotherapeutic modality. Biochim Biophys Acta 865: 267—279, 1986

Heiskala M: Effect of interferons on the inhibition of human natural killer cells by primary monolayer cell cultures. Immunology 60: 167—172, 1987

Heiskala M, Timonen T: Effect of IL-2 on the inhibition of NK activity by monolayer cells. Cell Immunol 10: 209—217, 1987

Henney C S, Kuribayashi K, Kern D E, Gillis S: Interleukin-2 augments natural killer cell activity. Nature 291: 335—338, 1981

Herberman R B (toim.): NK cells and other natural effector cells. Academic Press, N.Y. 1982

Herberman R B: Lymphokine-activated killer cell activity. Immunol Today 8: 178—181, 1987

Hersey P, Bolhuis R: »Nonspecific» MHC-unrestricted killer cells and their receptors. Immunol Today 8: 233—239, 1987

Hiserodt J C, Britvan L J, Targan S R: Characterization of the cytolytic mechanism of the human natural killer (NK) cells: Resolution into binding, programming for lysis and killer cell-independent steps. J Immunol 129: 1782—1787, 1982

Kalland T, Belfrage H, Bhiladvala O, Hedlund G: Analysis of the murine lymphokine-activated killer (LAK) cells phenomenon: dissection of effectors and progenitors into NK- and T-like cells. J Immunol 138: 3640—3645, 1987

Kasahara T, Djeu J Y, Dougherty S F, ym.: Capacity of human large granular lymphocytes (LGL) to produce multiple lymphokines: Interleukin 2, interferon, and colony stimulating factor. J Immunol 131: 2379—2385, 1983

Lango D L: Biological therapy of cancer. Kirjassa: Accomplishments in cancer research 1986, s. 233—257. Toim. J G Fortner, J E Rhoads. J. B. Lippincott Co, Philadelphia 1987

Mier J W: Therapeutic uses of recombinant interleukin-2 in patients with cancer. Cancer Bull 39: 19—24, 1987

Mier J, Gallo R: Purification and some characteristics of human T-cell growth factor from PHA-stimulated lymphocyte conditioned media. Proc Natl Acad Sci USA 77: 134—6138, 1980

Morgan D, Ruscetti F, Gallo R: Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrows. Science 193: 1007—1008, 1976

Ortaldo J R, Mason A, Overton R: Lymphokine-activated killer cells. Analysis of progenitors and effectors. J Exp Med 164: 193—1205, 1986

Phillips J H, Lanier L L: Dissection of the lymphokine-activated killer phenomenon. Relative contribution of peripheral blood natural killer cells and T lymphocytes to cytolysis. J Exp Med 164: 814—825, 1986

Rosenberg S A, Lotze M T, Muul L M, ym.: Observations of the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med 313: 1485—1492, 1985

Rosenberg S A, Lotze M T, Muul L M, ym.: A progress report on the treatments of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. N Engl J Med 316: 889—897, 1987

Saksela E: Luonnolliset tappajasolut ja kasvainresistenssi. Duodecim 99: 1032—1038, 1988

Salup R R, Back T C, Wiltrout R H: Successful treatment of advanced murine renal cell cancer by bicompartmental adoptive chemoimmunotherapy. J Immunol 138: 641—647, 1987 (a)

Salup R R, Mathieson B J, Wiltrout R H: Precursor phenotype of lymphokine-activated killer cells in the mouse. J Immunol 138: 3635—3639, 1987 (b)

Siegel J P, Sharon M, Smith P L, Warren J L: The IL-2 receptor β-chain (p70): role in mediating signals for LAK, NK, and proliferative activities. Science 238: 75—78, 1987

Springer T A, Dustin M L, Kishimoto T K, Marlin S D: The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2 and LFA-3 molecules: cell adhesion receptors of the immune system. Ann Rev Immunol 5: 223—252, 1987

Tsudo M, Goldman C K, Bongiovanni K F, ym.: The p75 peptide is the receptor for interleukin 2 expressed on large granular lymphocytes and is responsible for the interleukin 2 activation of the cells. Proc Natl Acad Sci USA 84: 5394—5398, 1987

Wang H-M, Smith K A: The interleukin 2 receptor. Functional consequences of its bimolecular structure. J Exp Med 166: 1055—1069, 1987

West W H, Tauer K W, Yannelli J R, ym.: Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. N Engl J Med 316: 898—905, 1987

Tuomo Timonen, dosentti
Helsingin yliopiston patologian laitos, 00290 Helsinki

Aikakauskirjan pyytämä katsaus
Jätetty toimitukselle 18. 11. 1987