

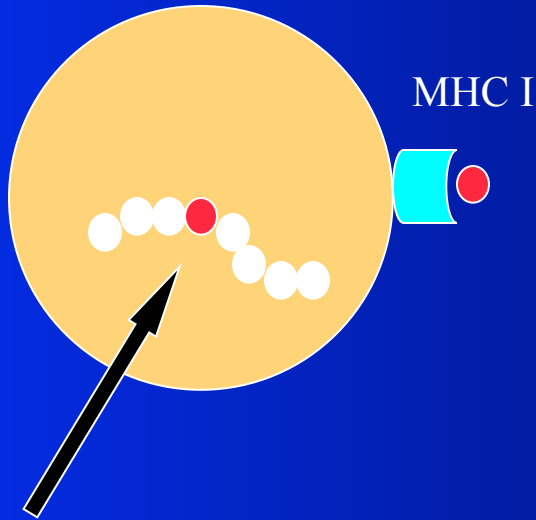
Allogena dendritceller som adjuvans vid terapeutisk cancervaccination

Alex Karlsson-Parra
ÖL/Docent

Sektionen för Klinisk Immunologi,
Akademiska Sjukhuset

Tumörceller uttrycker tumörassocierade peptider på sina MHC class I molekyler

Tumörcell

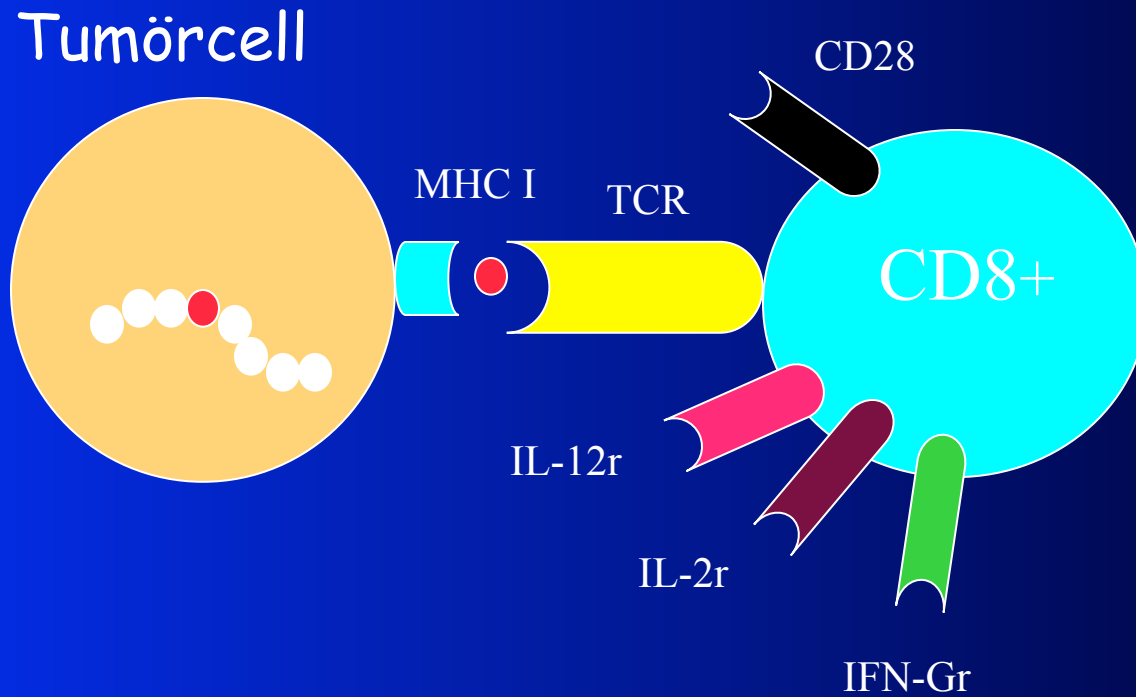


MHC I

Tumörassocierad peptid

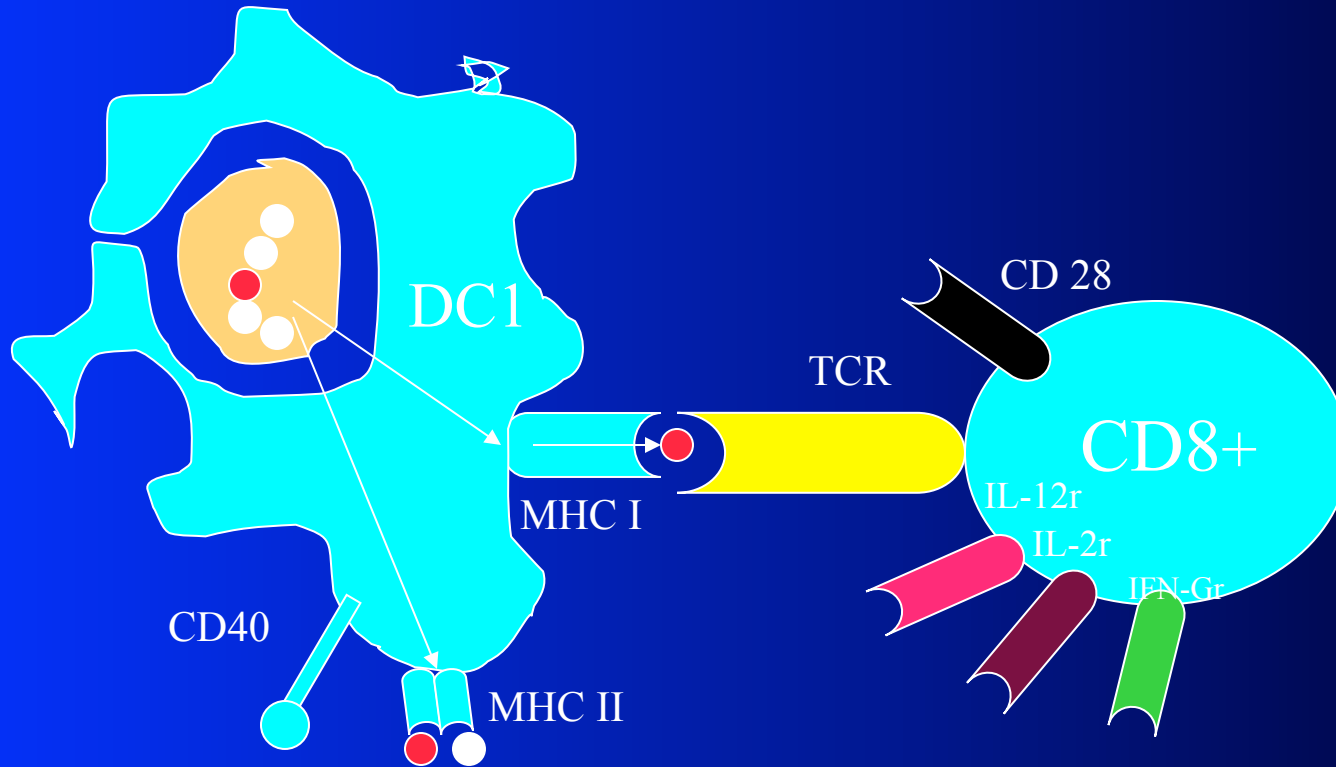
Tumörassocierat protein

Tumörceller kan inte på egen hand aktivera omogna T celler (CD8+)

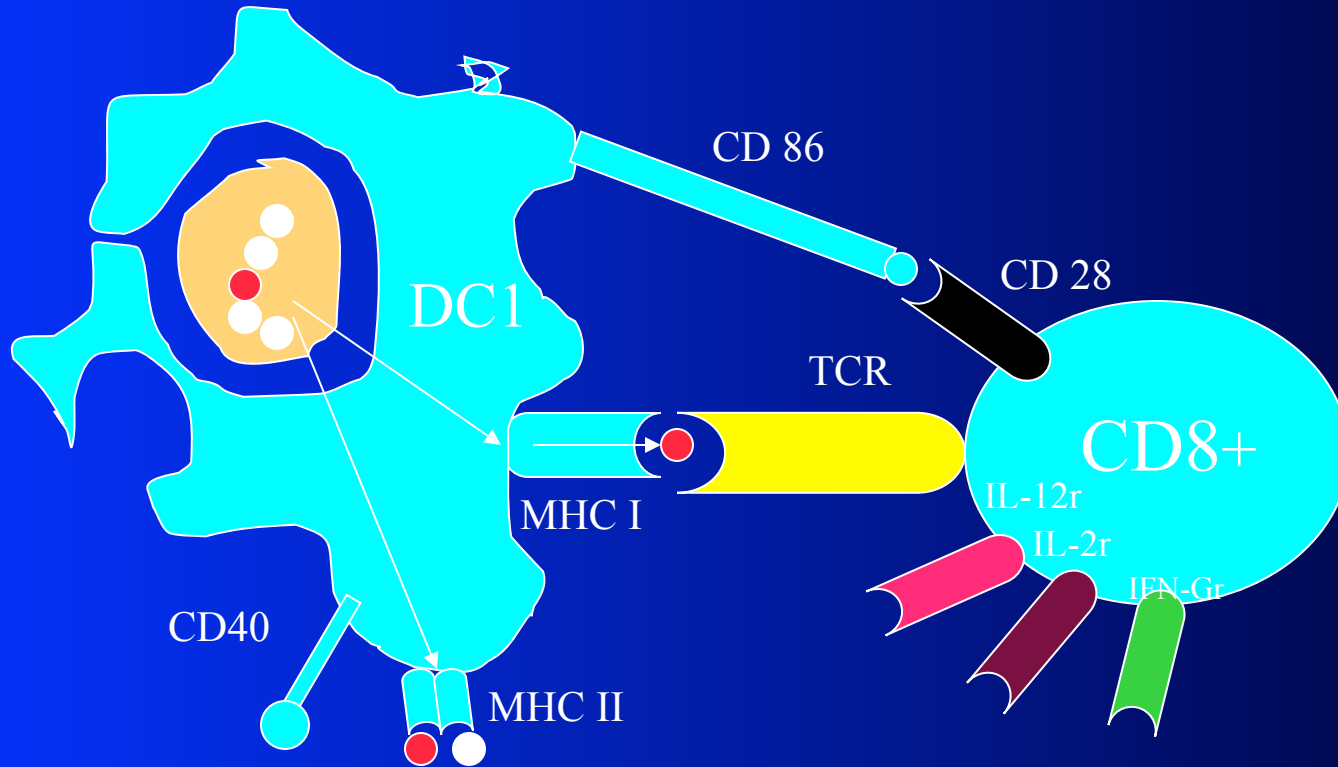


Ingen aktivering !!

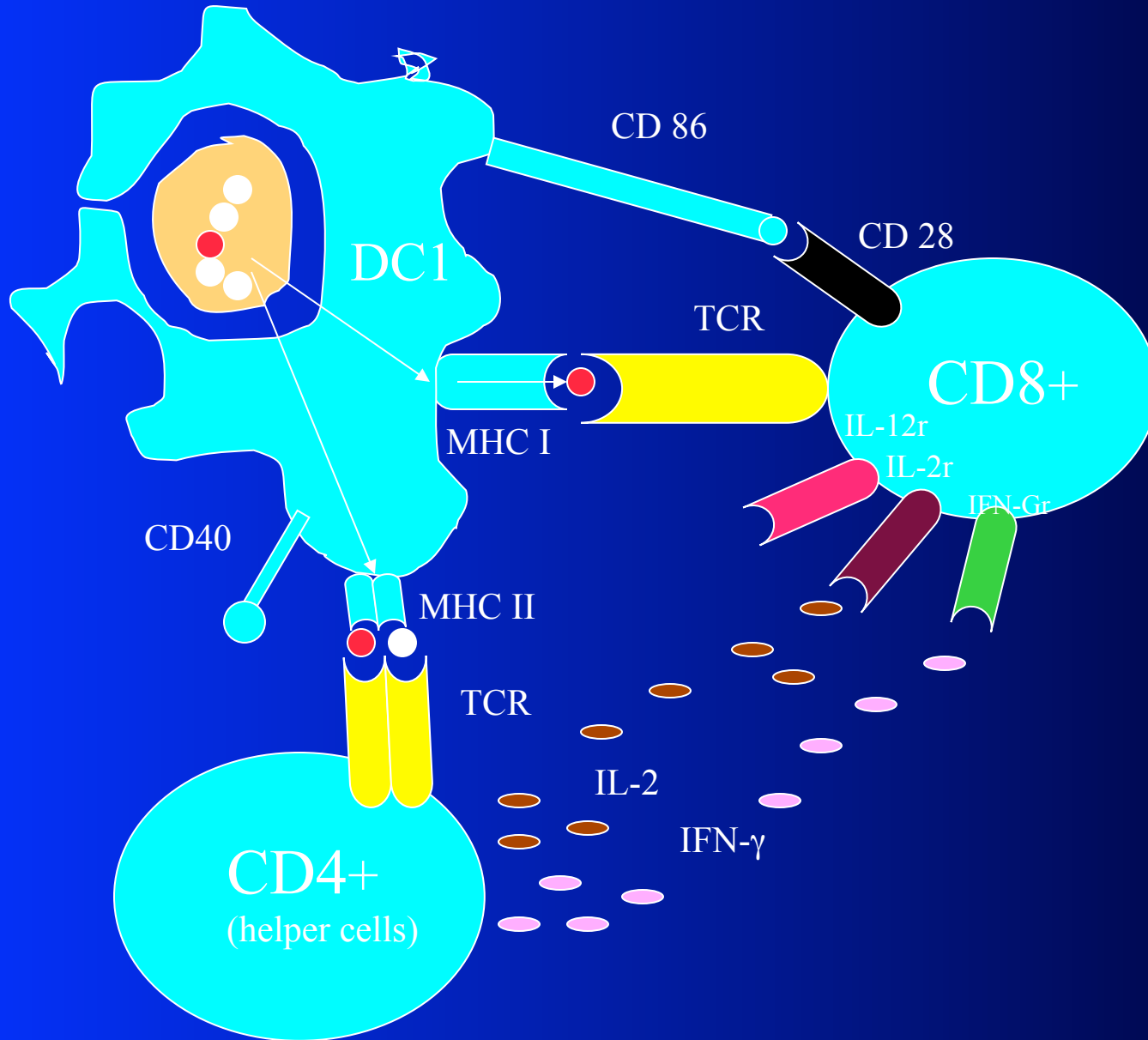
"Indirekt" aktivering (crosspriming) av CD8+ T celler via dendritiska celler!



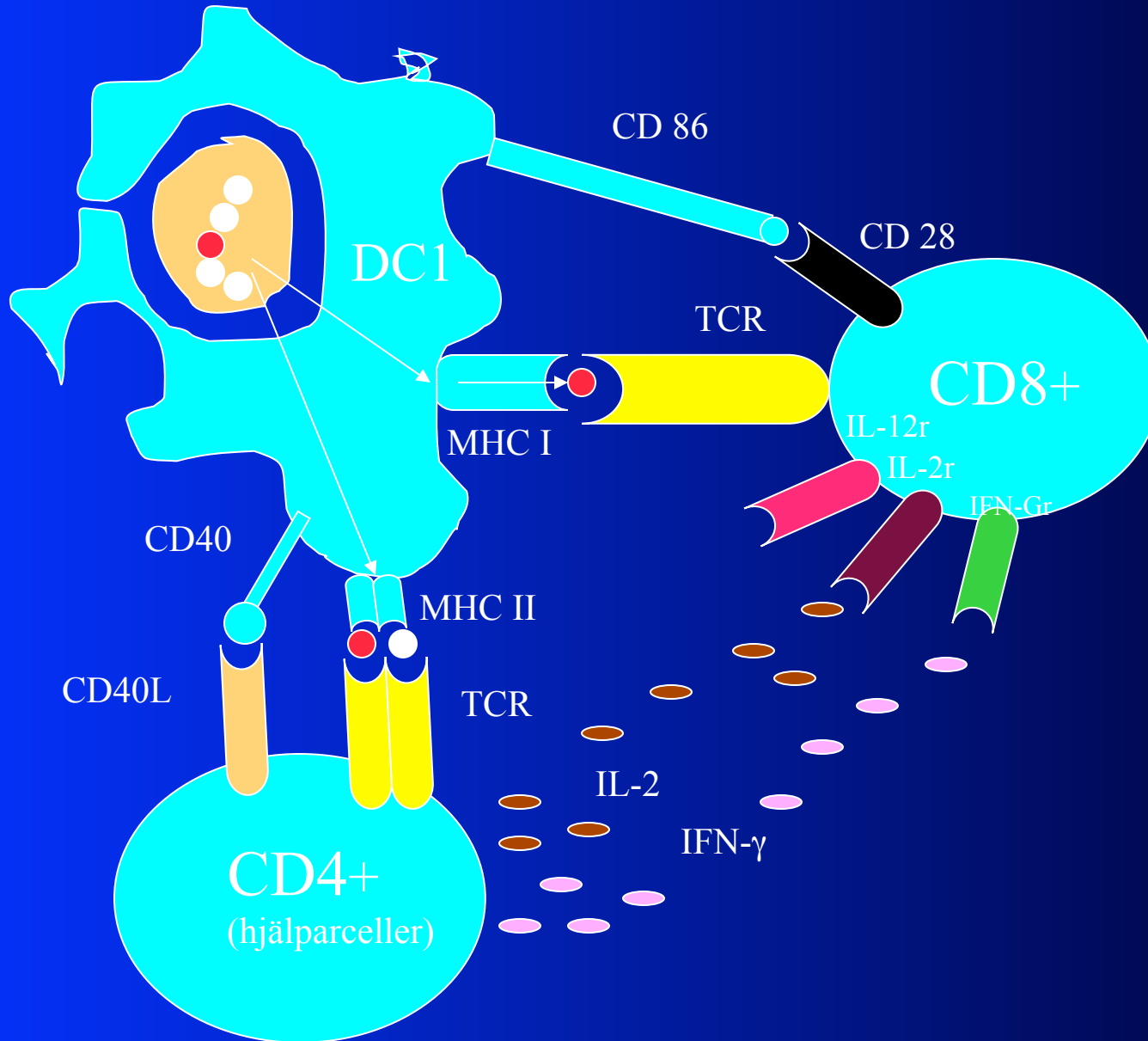
"Indirekt" aktivering (crosspriming) av CD8+ T celler via dendritiska celler!



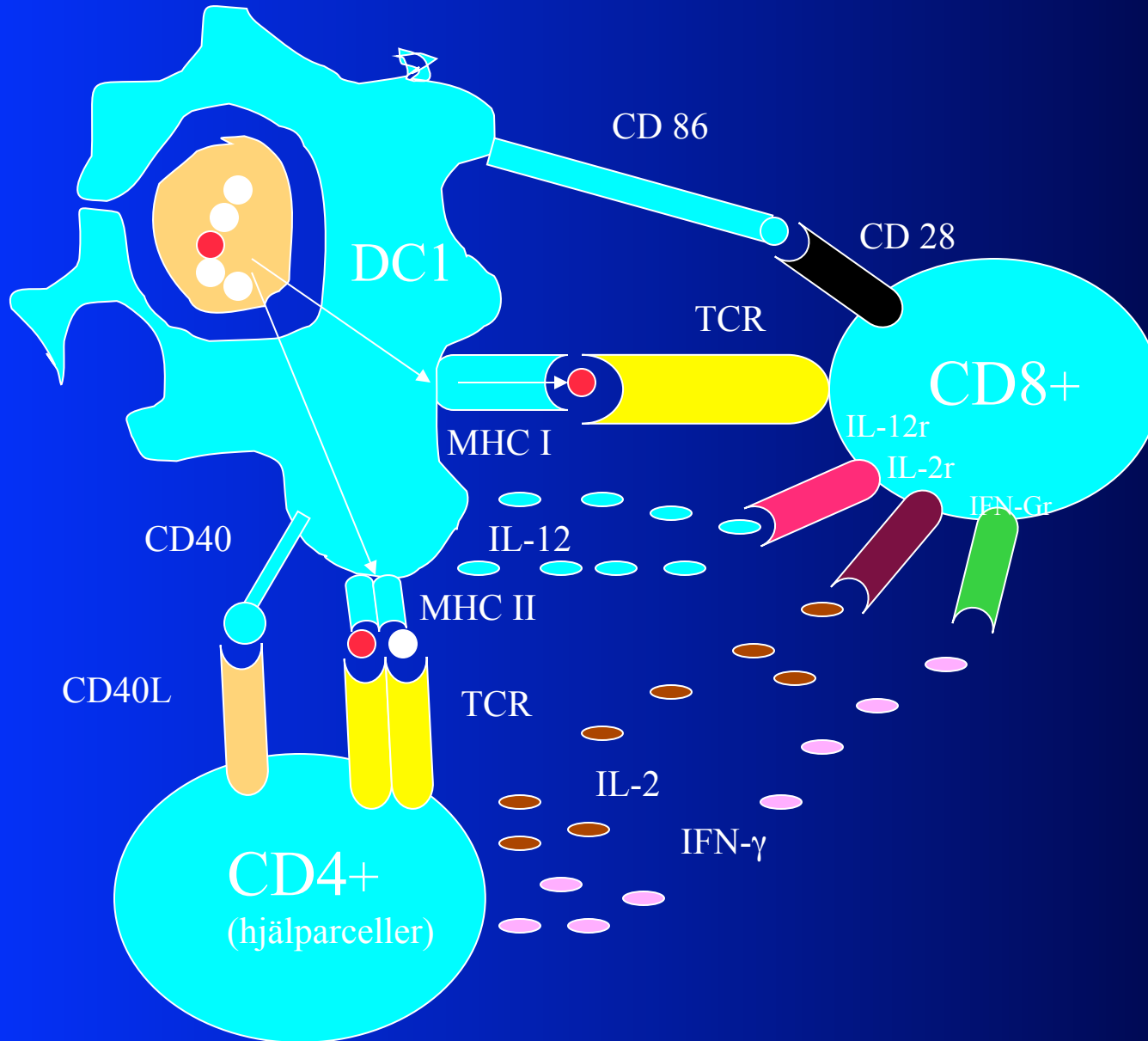
"Indirekt" aktivering (crosspriming) av CD8+ T celler via dendritiska celler!



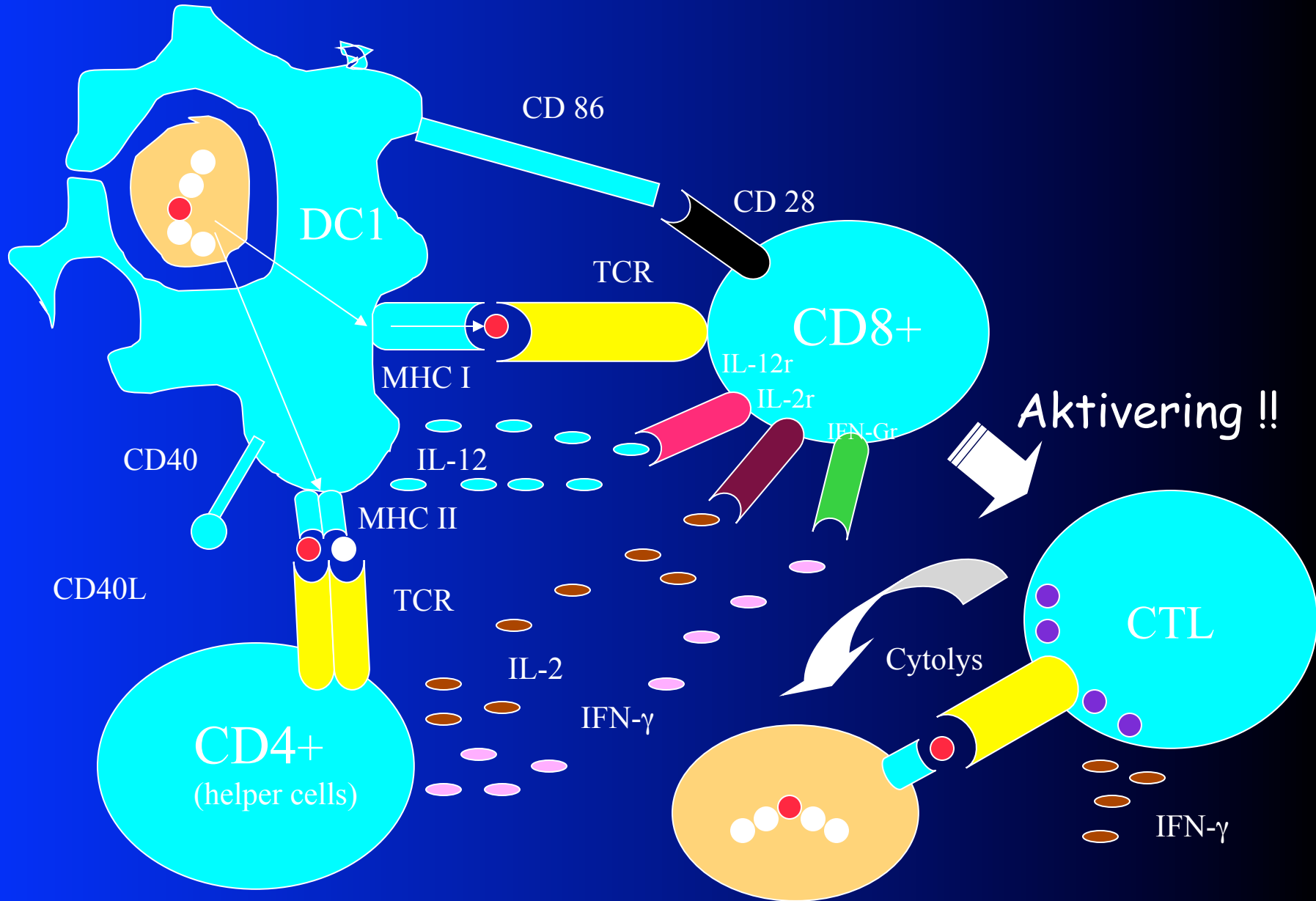
"Indirekt" aktivering (crosspriming) av CD8+ T celler via dendritiska celler!



"Indirekt" aktivering (crosspriming) av CD8+ T celler via dendritiska cells

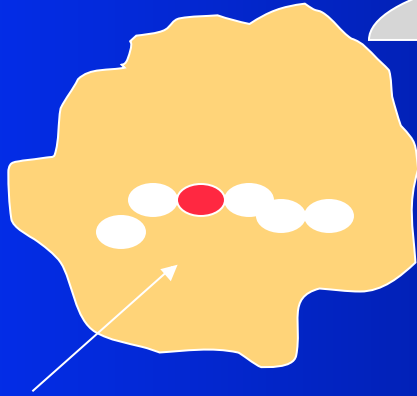


"Indirekt" aktivering (crosspriming) av CD8+ T celler via dendritiska cells



Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

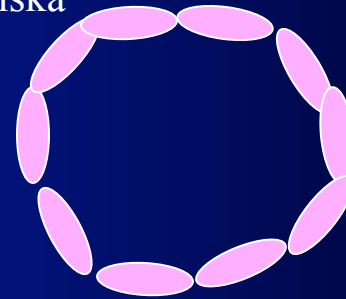
Infekterad DC/makrofag



Virus/bakterieprotein

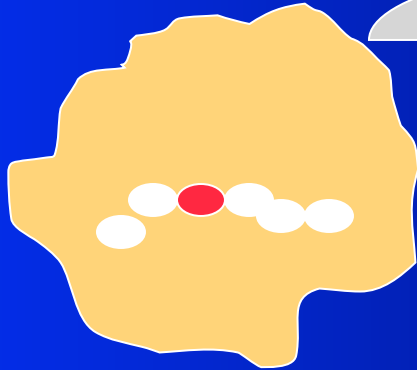
Prouktion av inflammatoriska faktorer (cytokiner och kemokiner)

Blodkärl



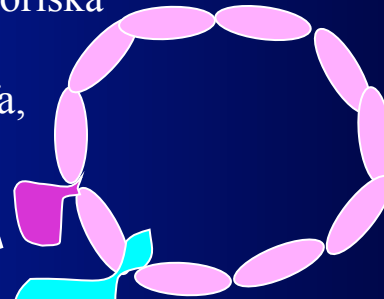
Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

Infekterad DC/makrofag



Prouktion av inflammatoriska faktorer (cytokiner och kemokiner inkl TNF.alfa, IL-1 beta, RANTES)

Blodkärl

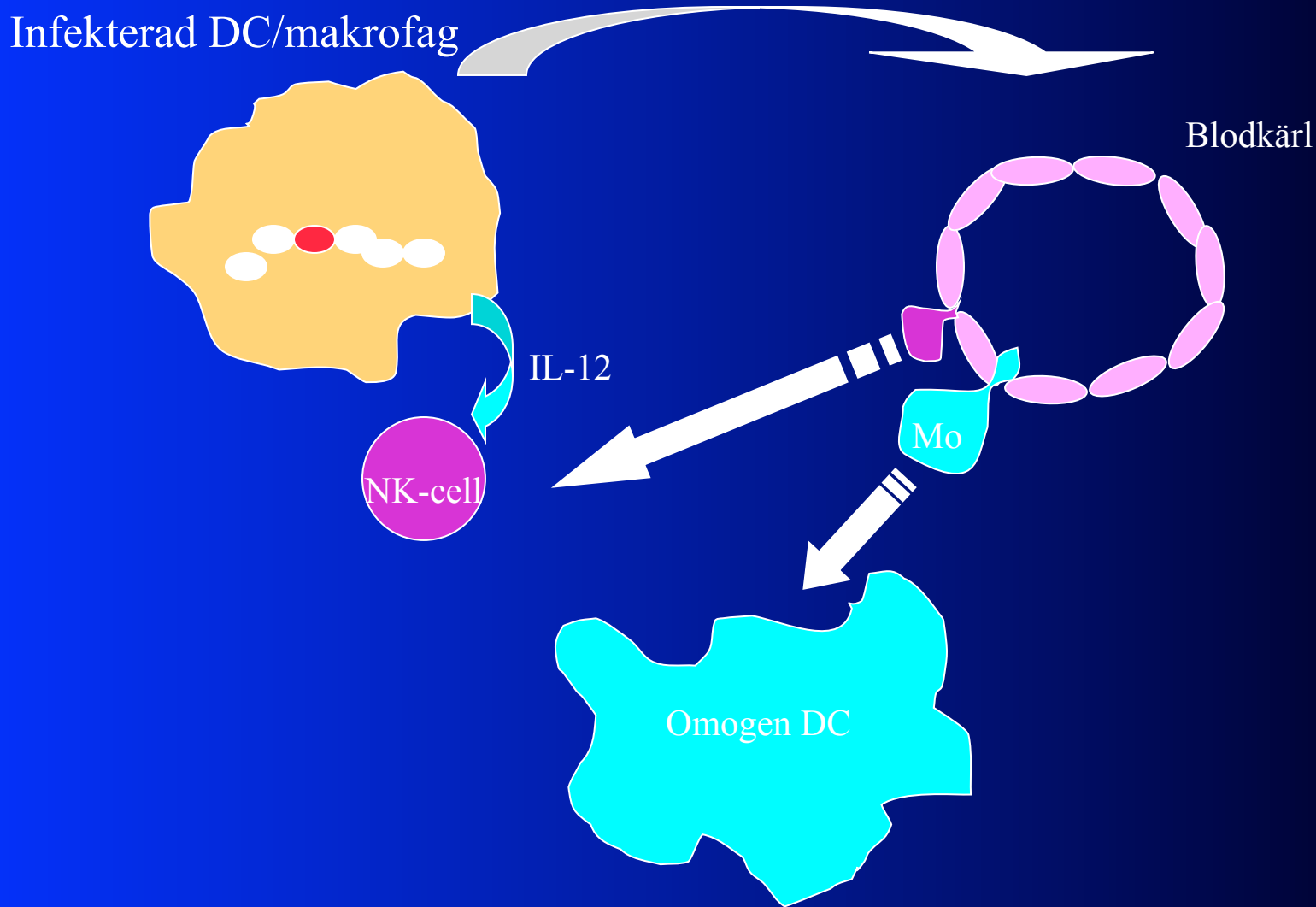


Mo

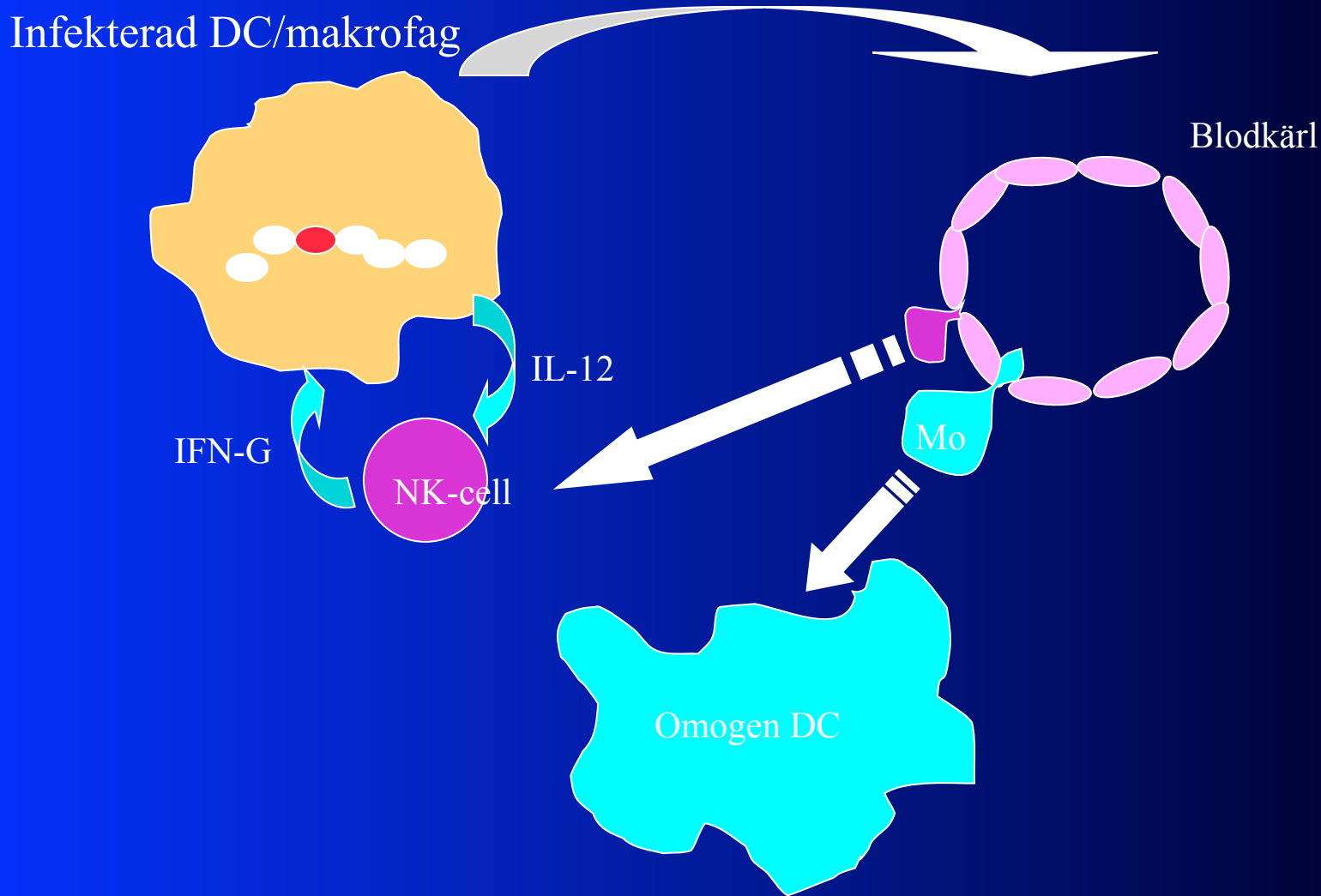
Rekrytering av immunceller, inklusive NK-celler och omogna DC



Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

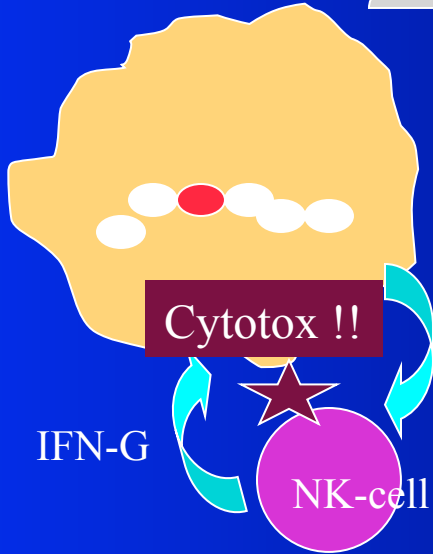


Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier



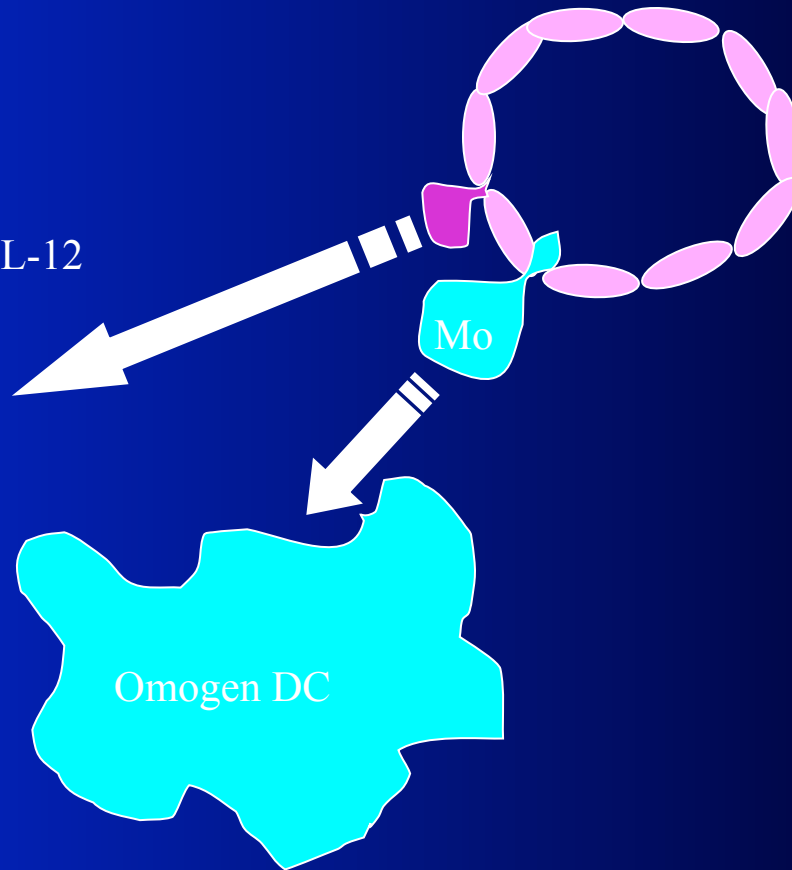
Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

Infekterad DC/makrofag



IL-12

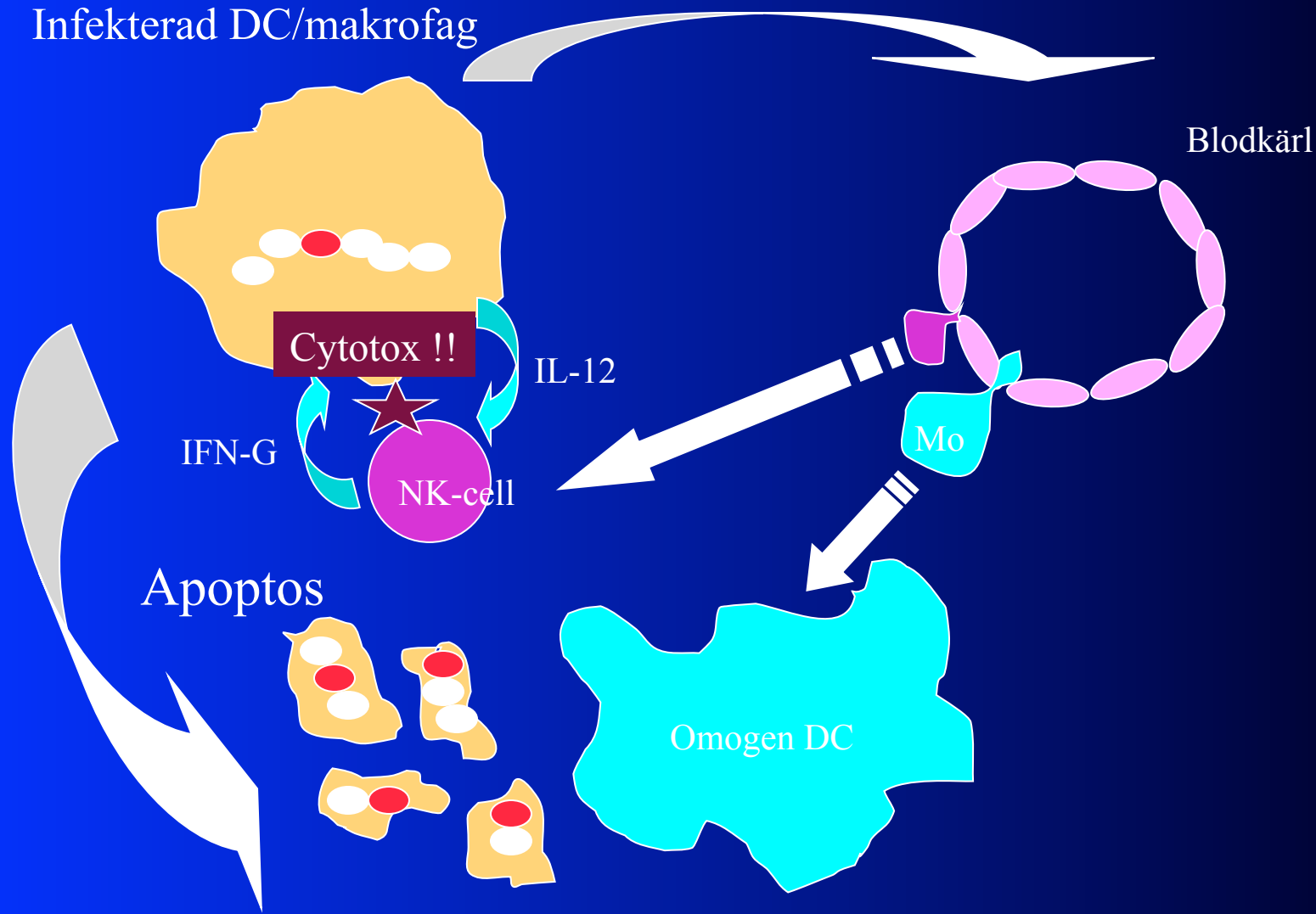
Blodkärl



Omogen DC

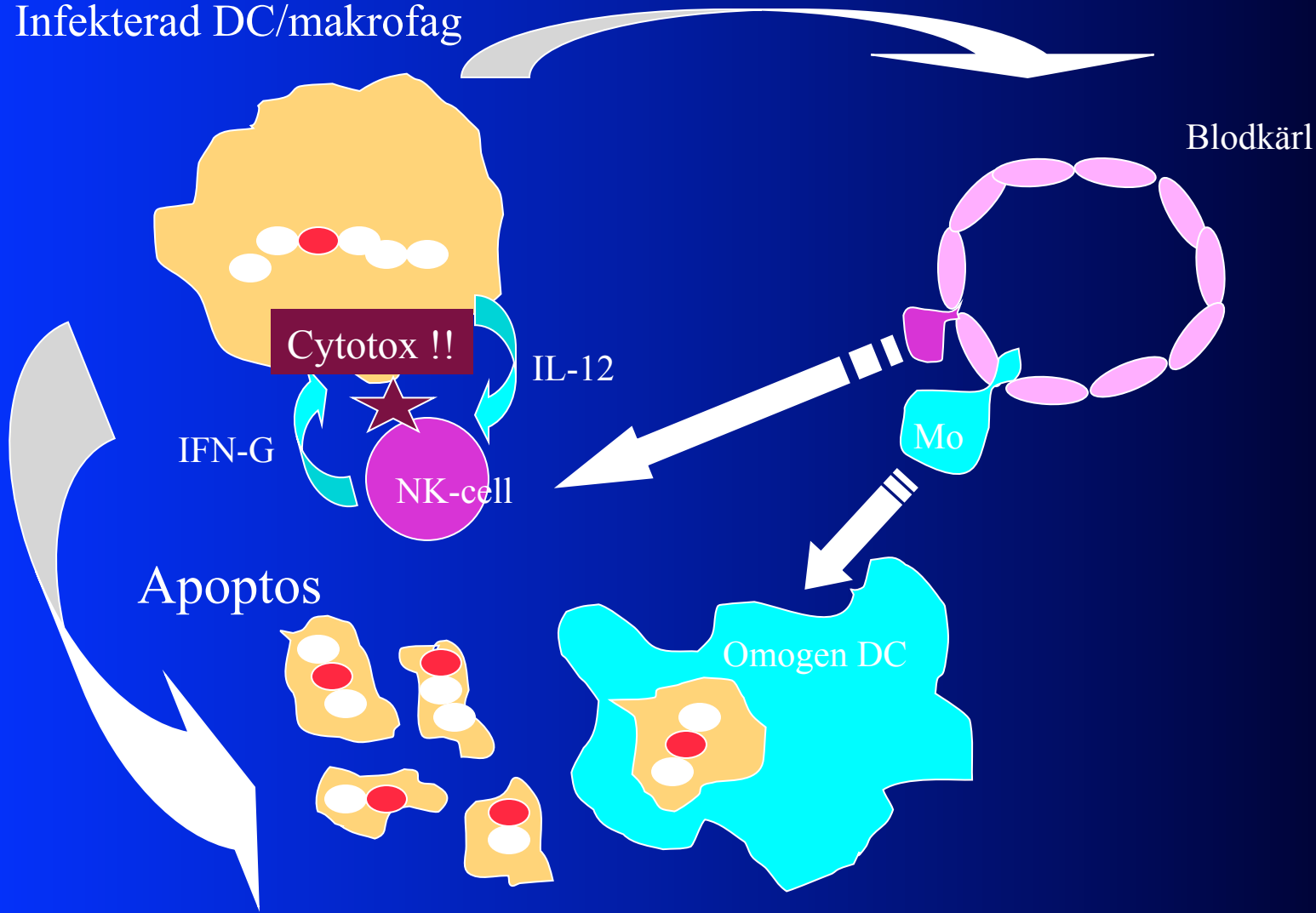
Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

Infekterad DC/makrofag



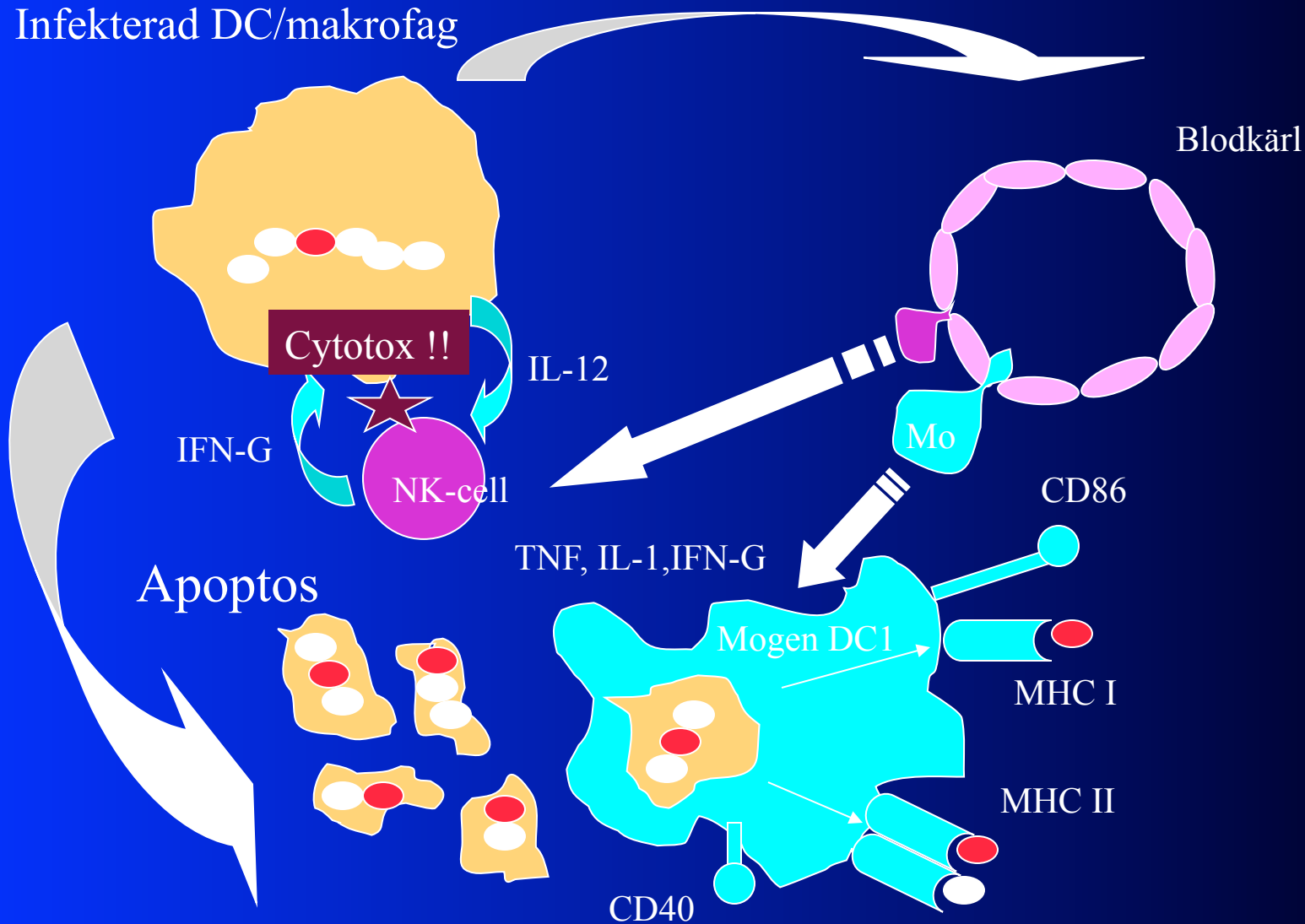
Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

Infekterad DC/makrofag



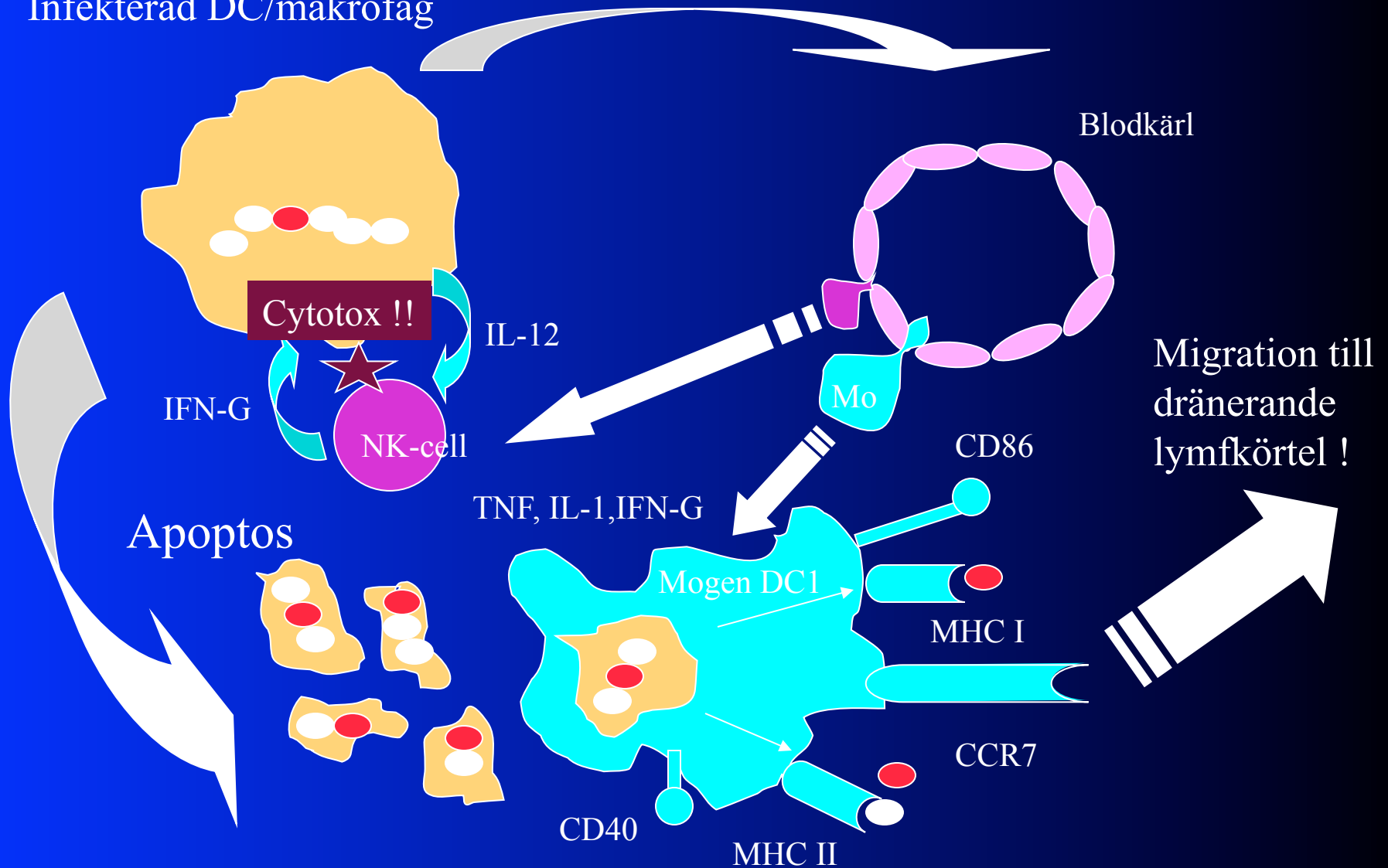
Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

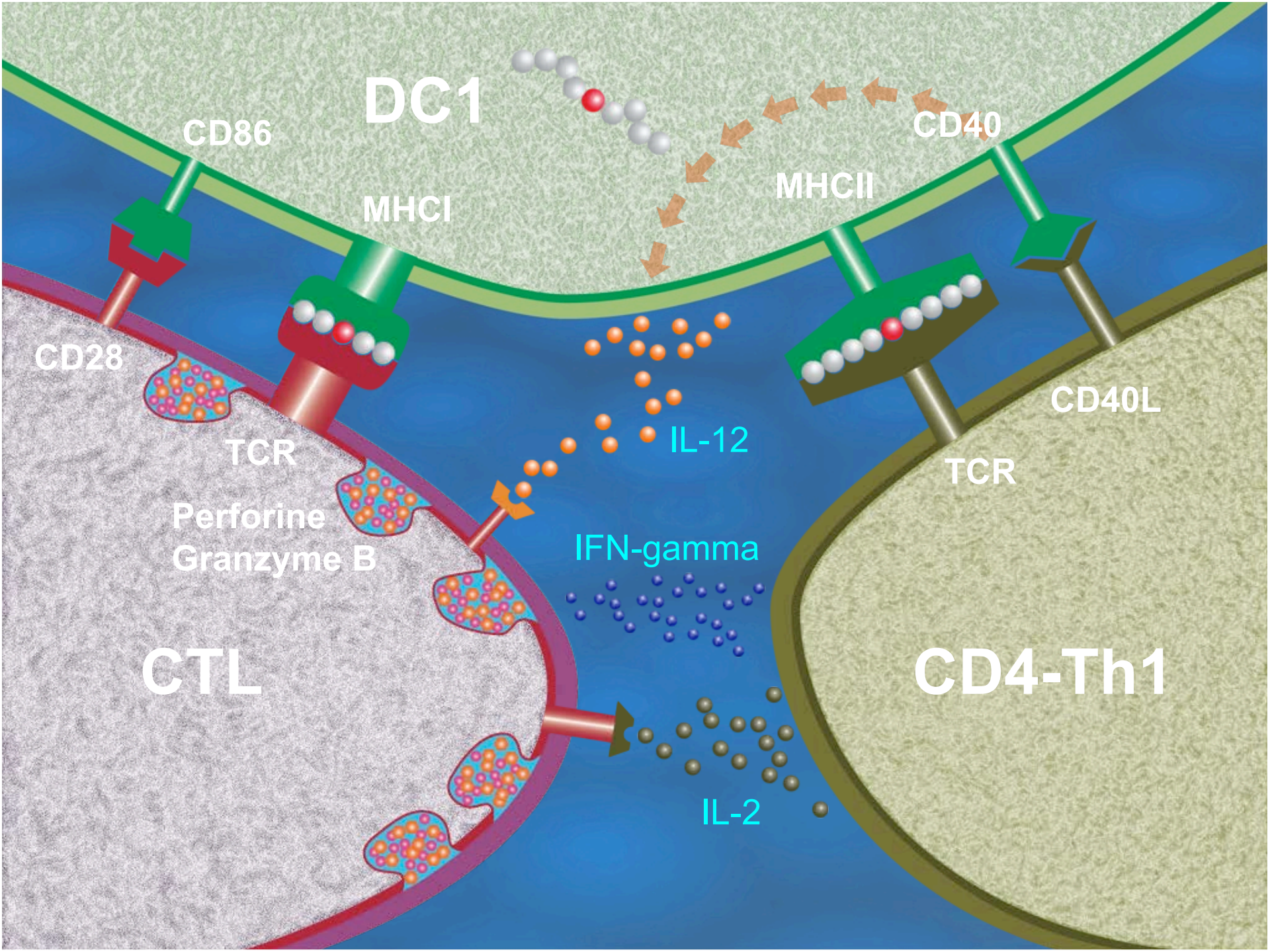
Infekterad DC/makrofag



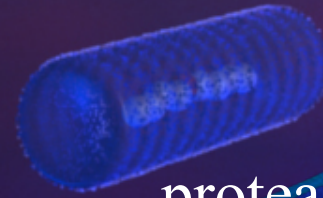
Den lokala inflammations processen vid infektion med virus eller intracellulära bakterier

Infekterad DC/makrofag





Tumor cell



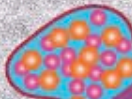
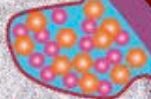
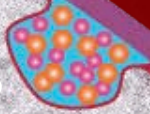
proteasome

TA-peptide + MHC I

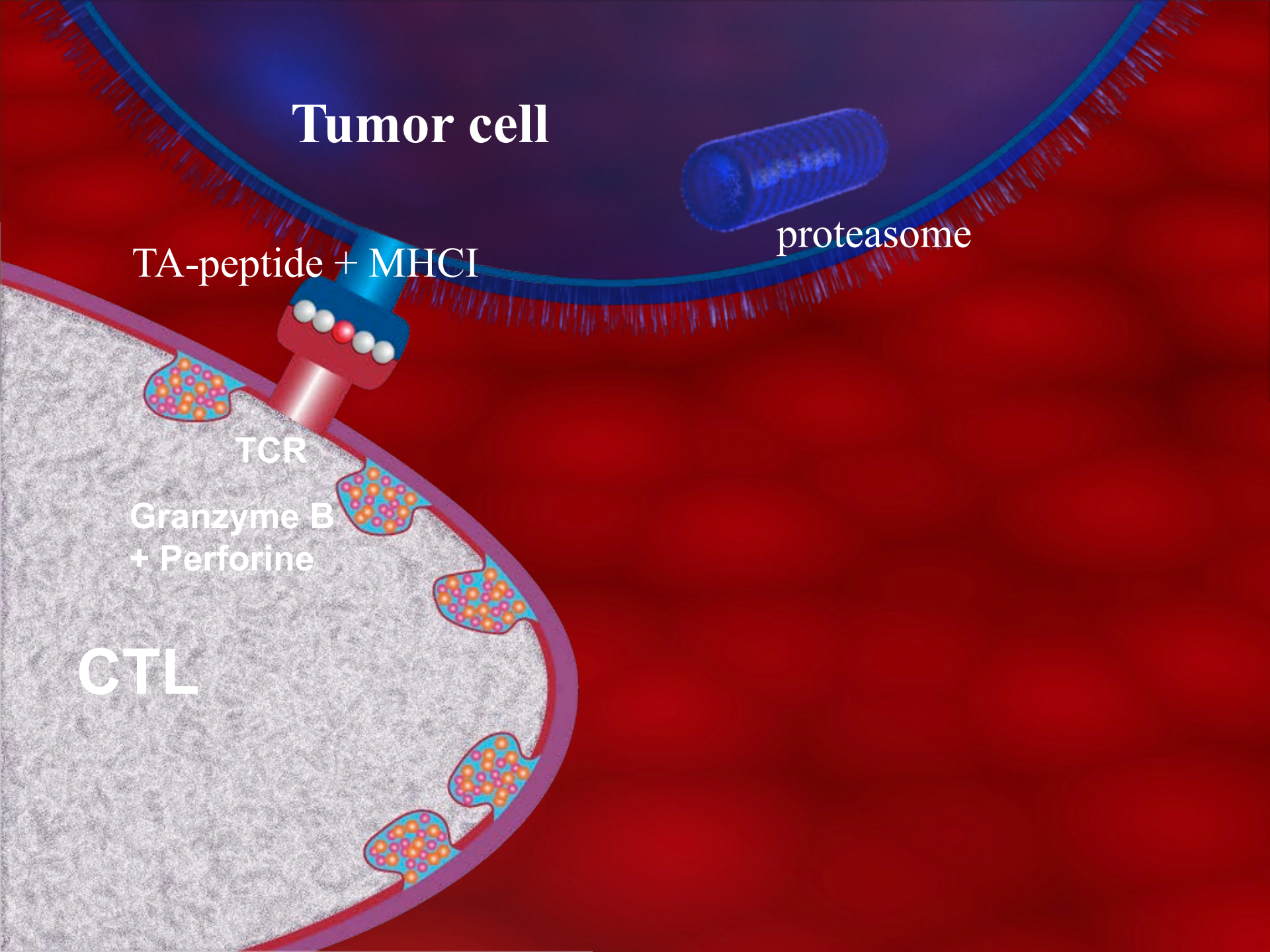


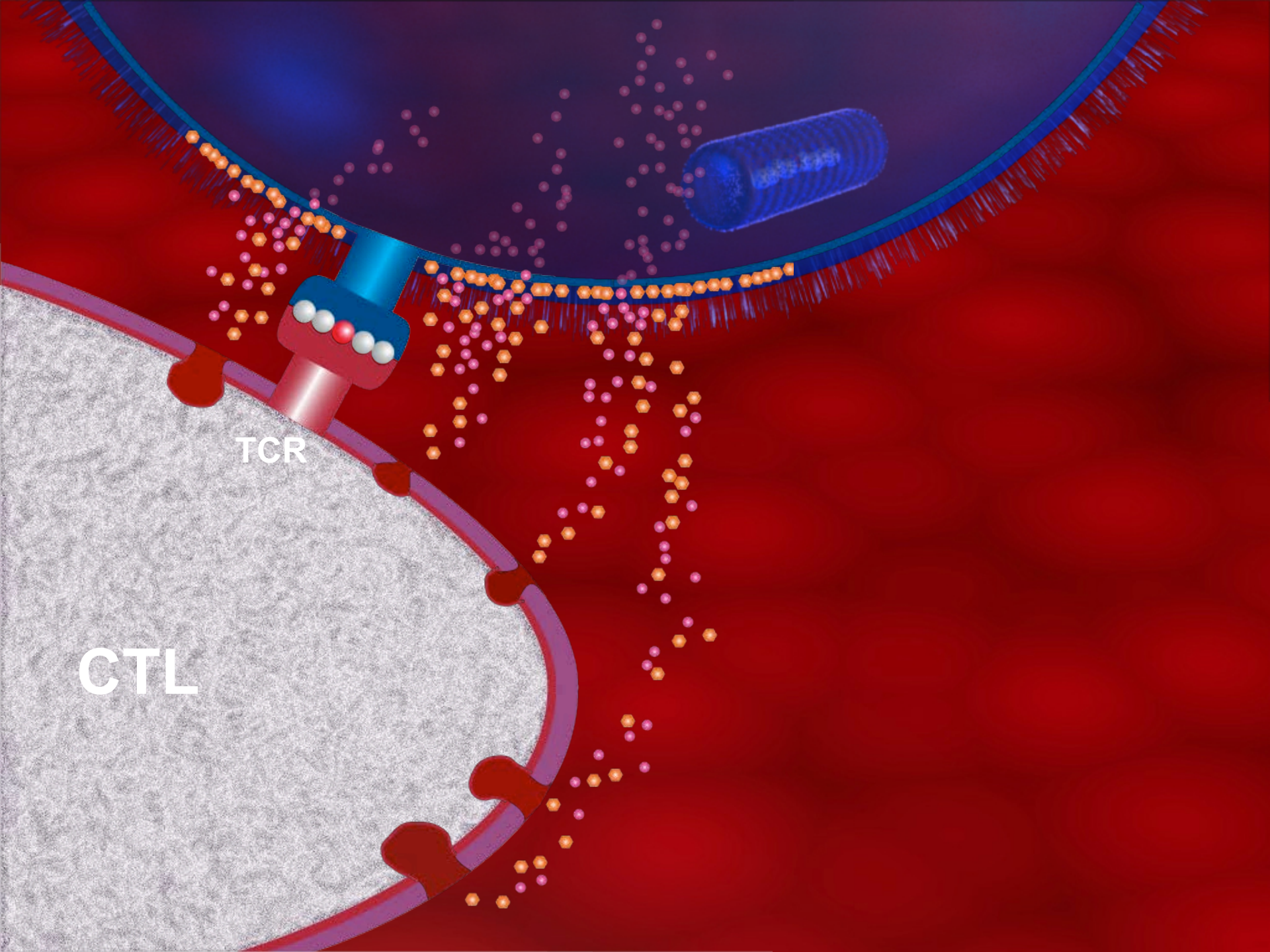
TCR

Granzyme B
+ Perforine



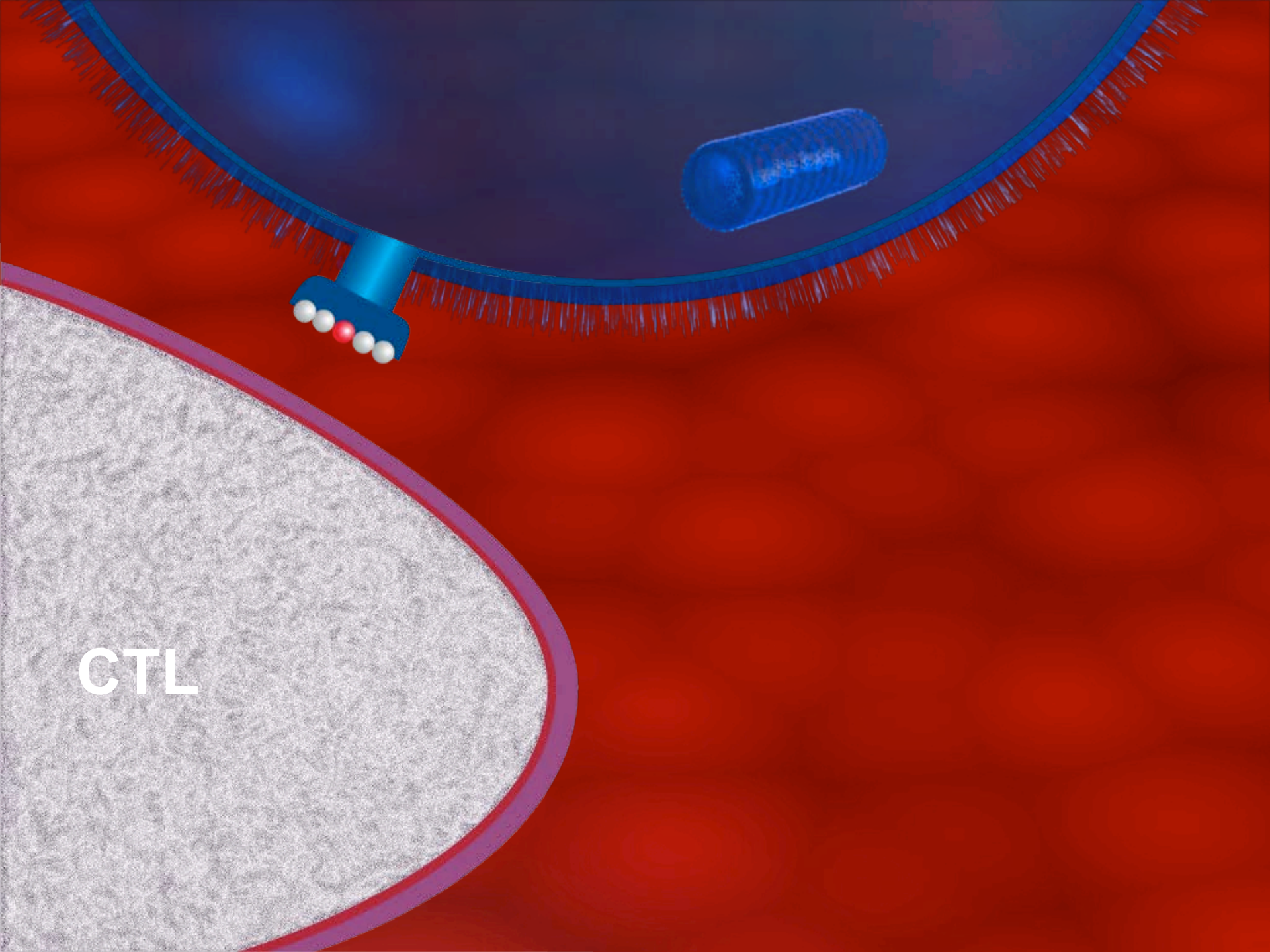
CTL



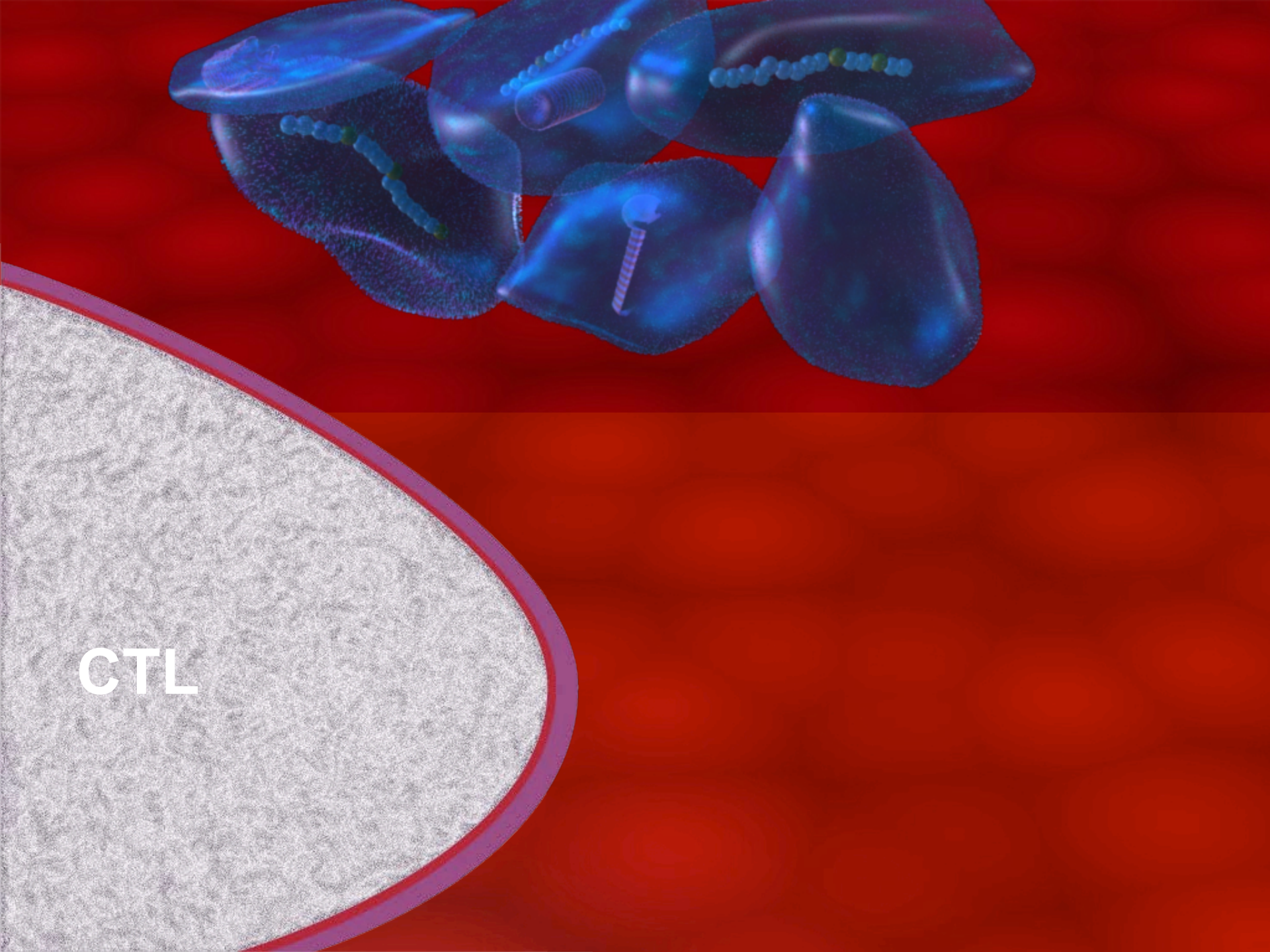


TCR

CTL



CTL



CTL

- Aktiverade DC som vaccin-
adjuvans

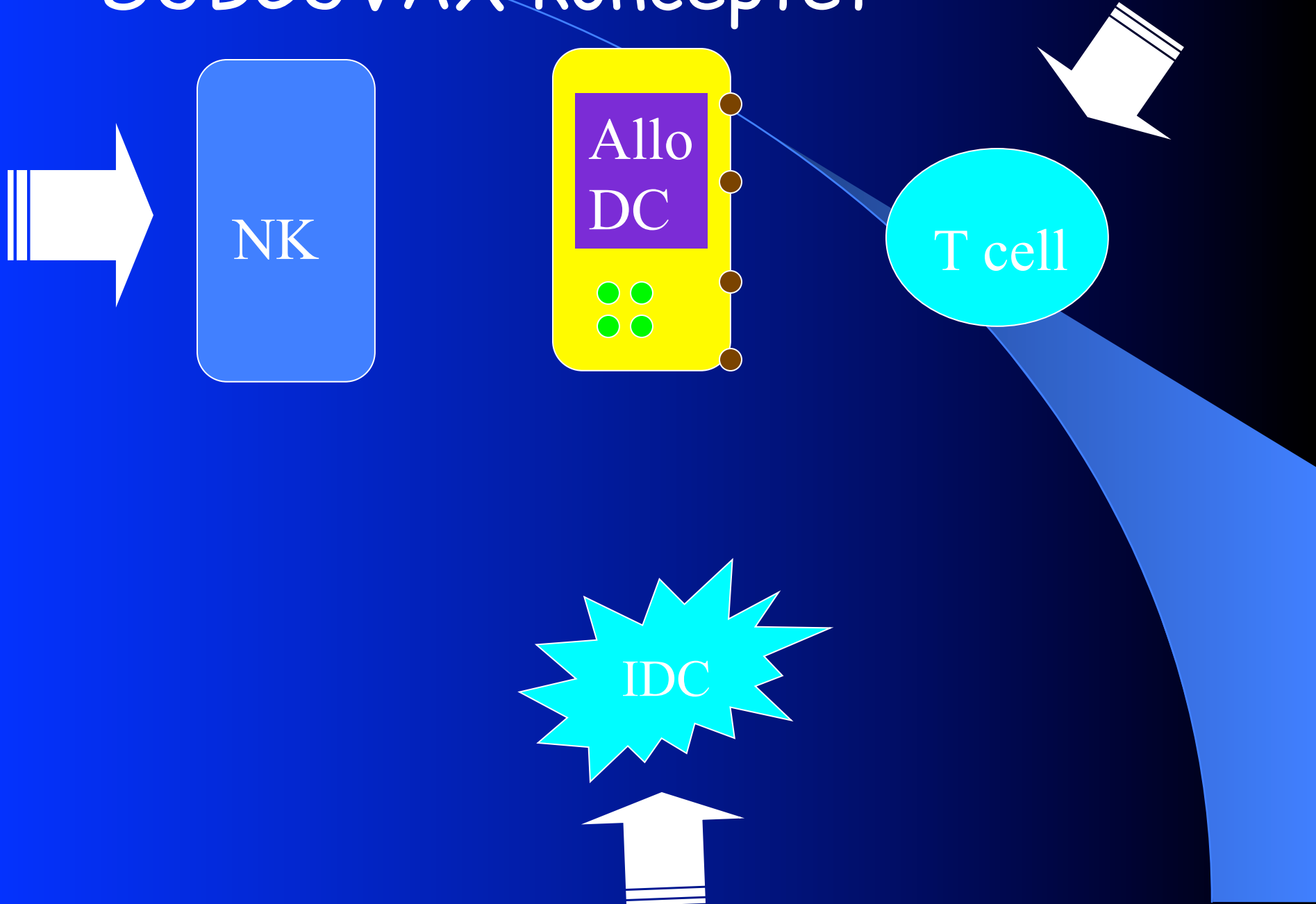
- *Monocyt-deriverade DC kan ”programmeras” till att långvarigt producera NK-cell, T cell and DC-rekryterande kemokiner ,*
- *dvs motsvara den virus/bakterie-infekterade dendritcellen/makrofagen !!*

- SUBCUVAX-konceptet:
- Antigen-laddade COMBIG-DCs injiceras subcutant

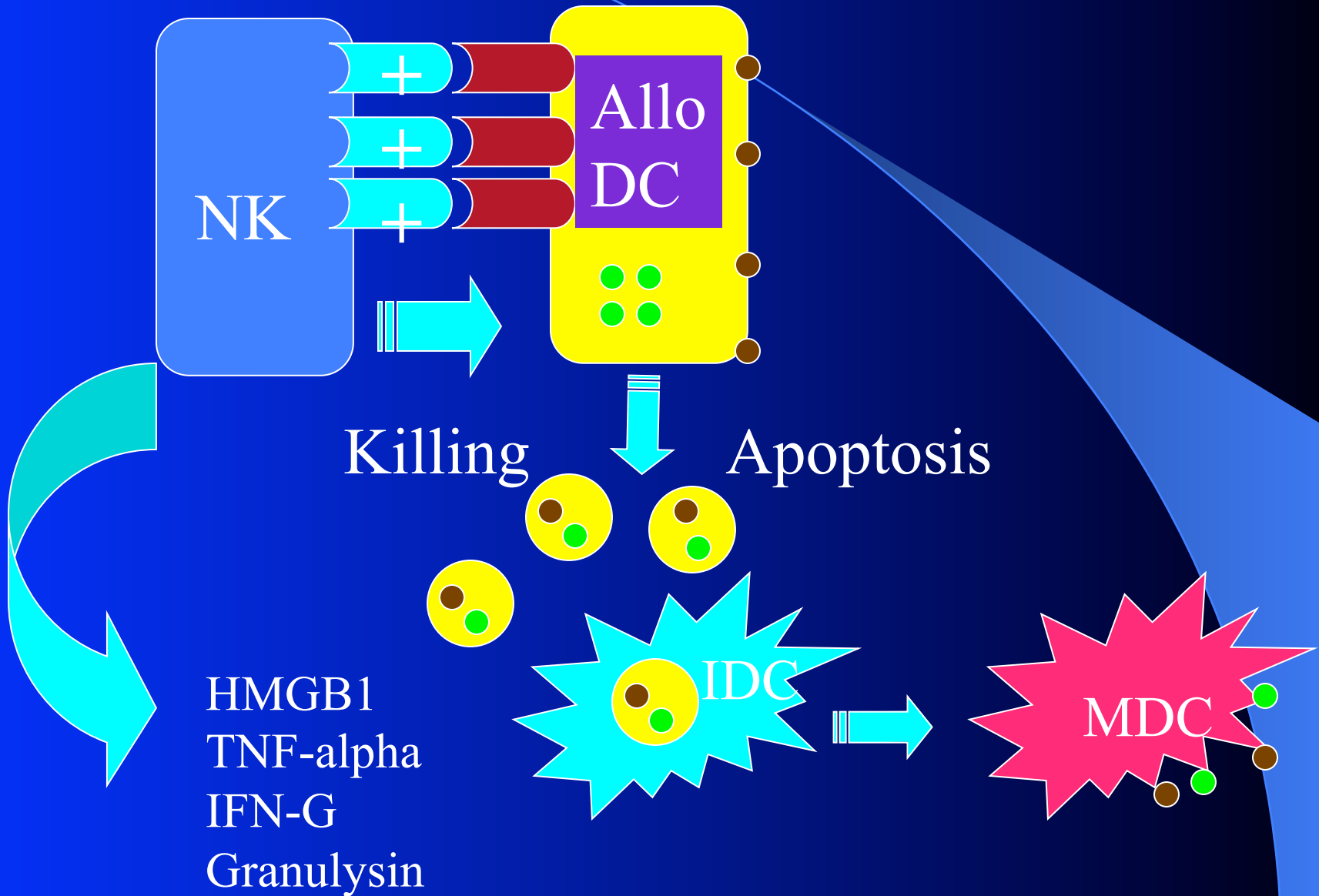
SUBCUVAX konceptet



SUBCUVAX konceptet

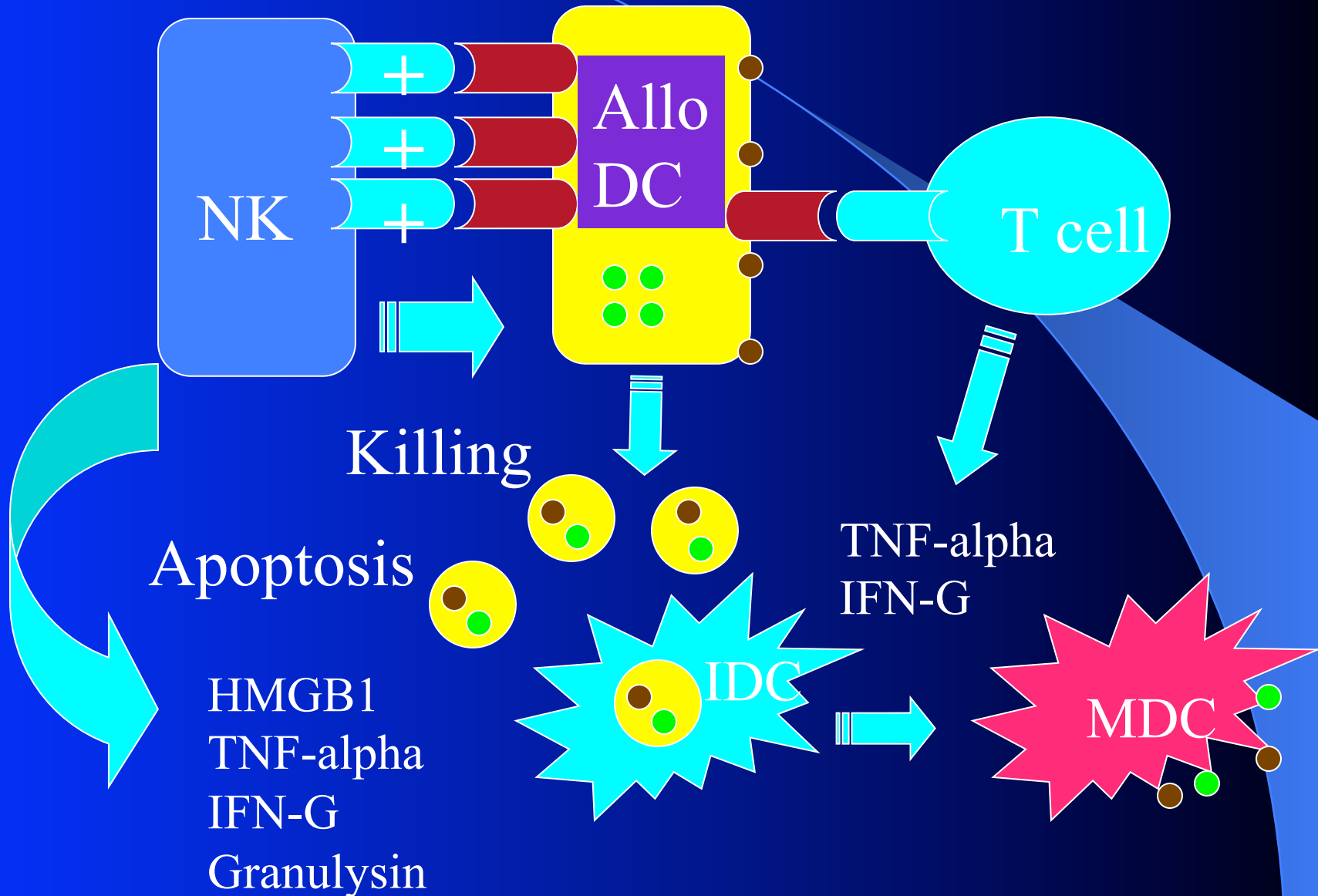


SUBCUVAX konceptet



- Allogena DC aktiverar inte bara NK-celler utan aktiverar också direkt en stor mängd alloreaktiva T celler (the direct pathway of allo-recognition).

SUBCUVAX konceptet



Studier av vaccineffekten i djurmodell (bröstcancer hos råttor)

Kontroll

Vaccination med
SUBCUVAX

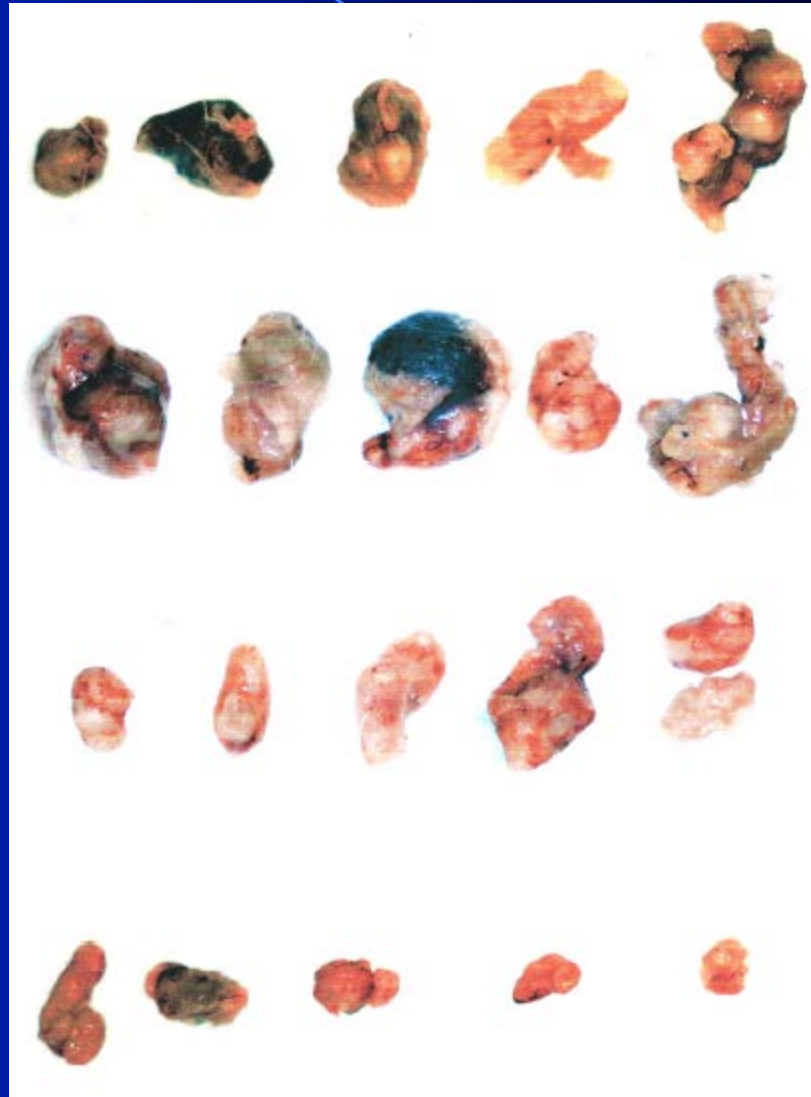


Kontroll

Vaccination med
SUBCUVAX



Kontroll

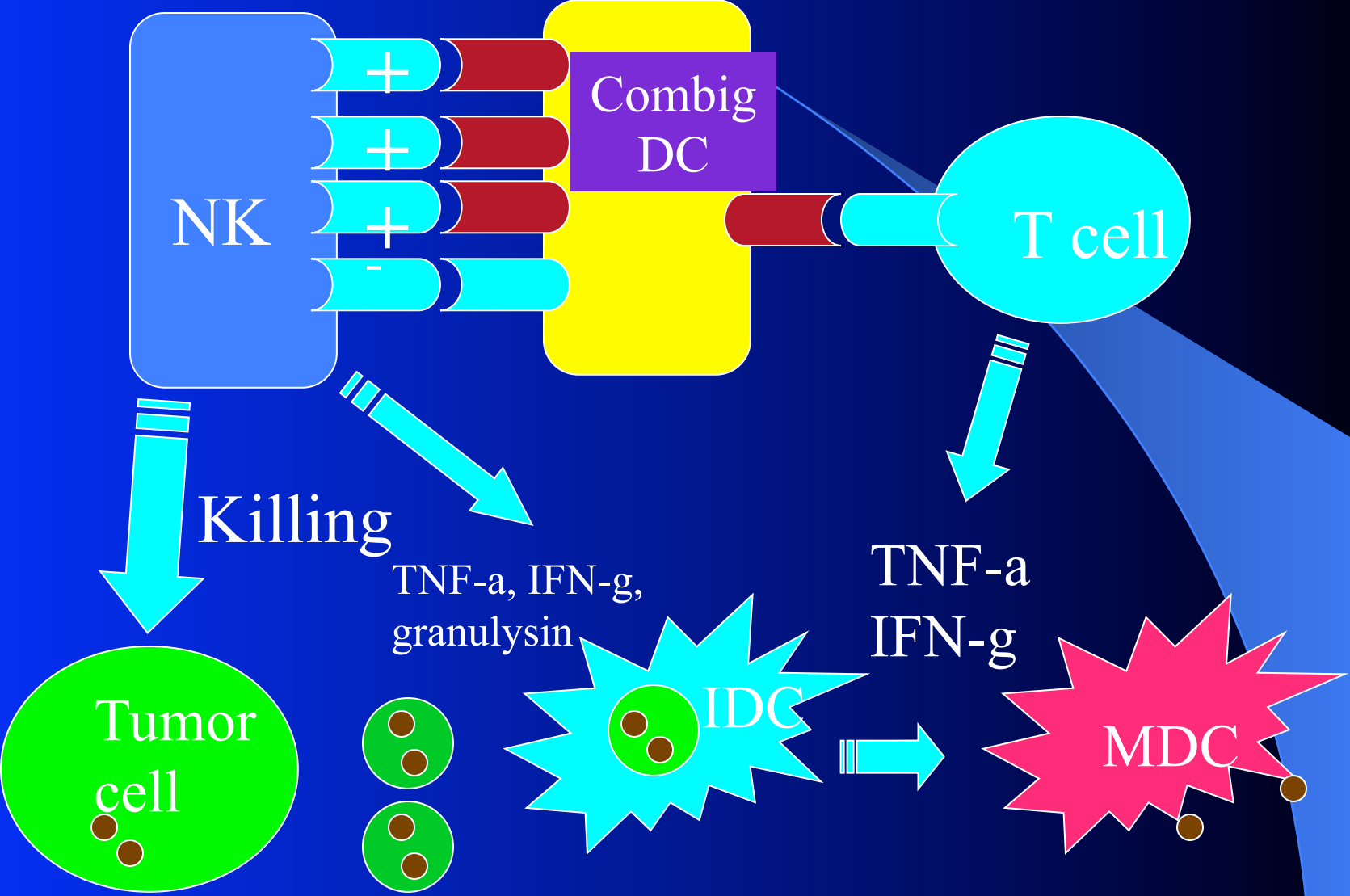


Vaccination med
SUBCUVAX



- INTUVAX konceptet
- ”Oladdade” COMBIG-DC injiceras intraumoralt

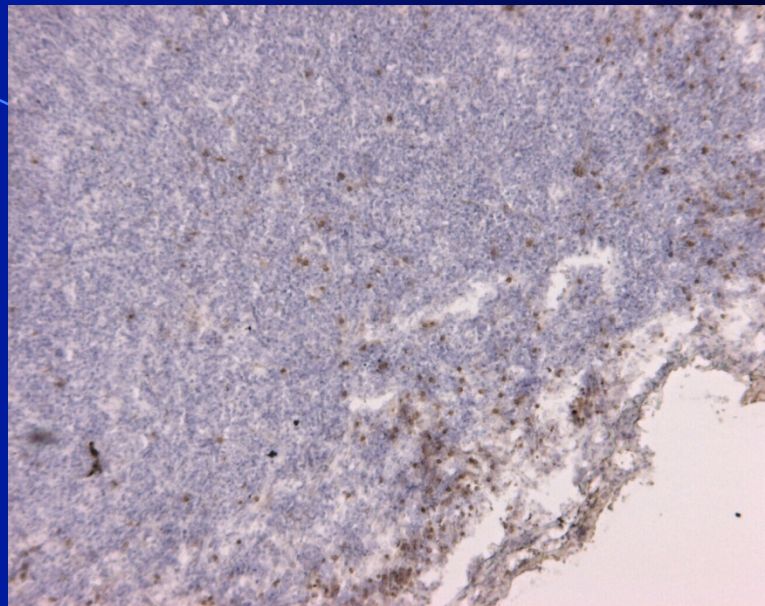
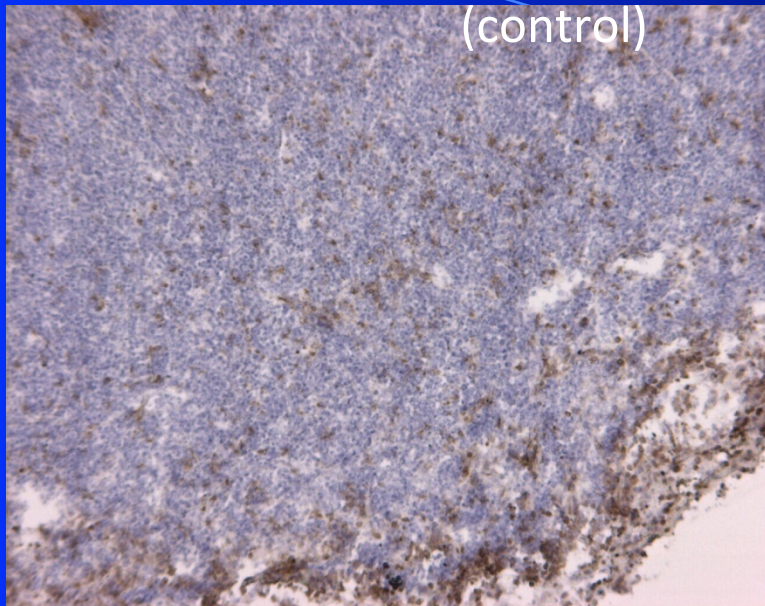
INTUVAX konceptet



Apoptosis

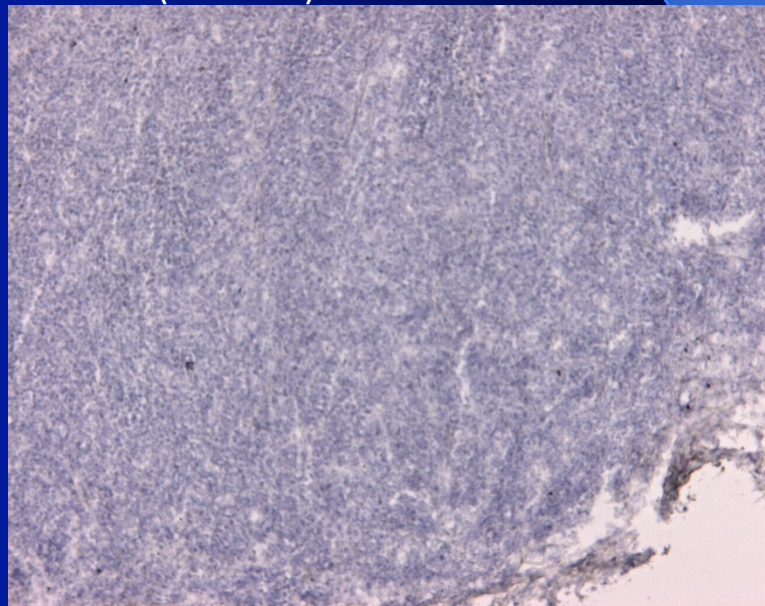
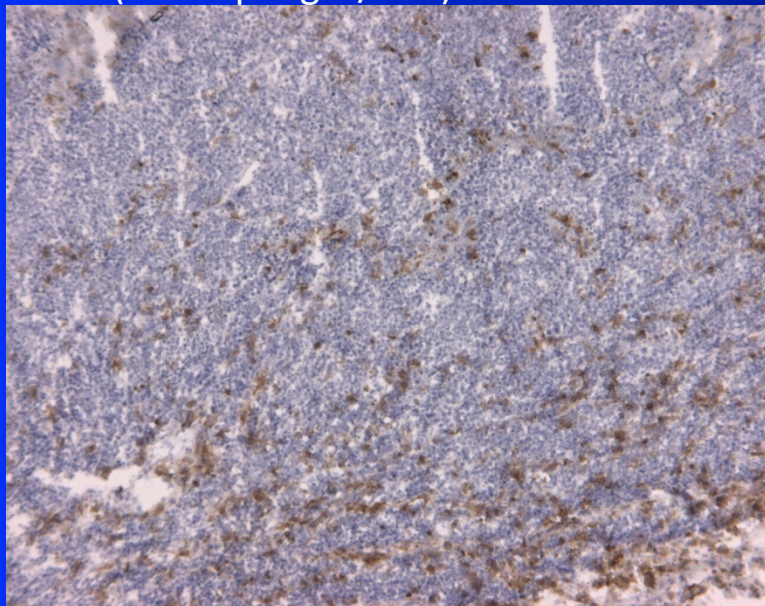
Primary tumor - 3 days after i.t. PBS

(control)



CD68 (macrophages/DCs)

CD161a (NK cells)

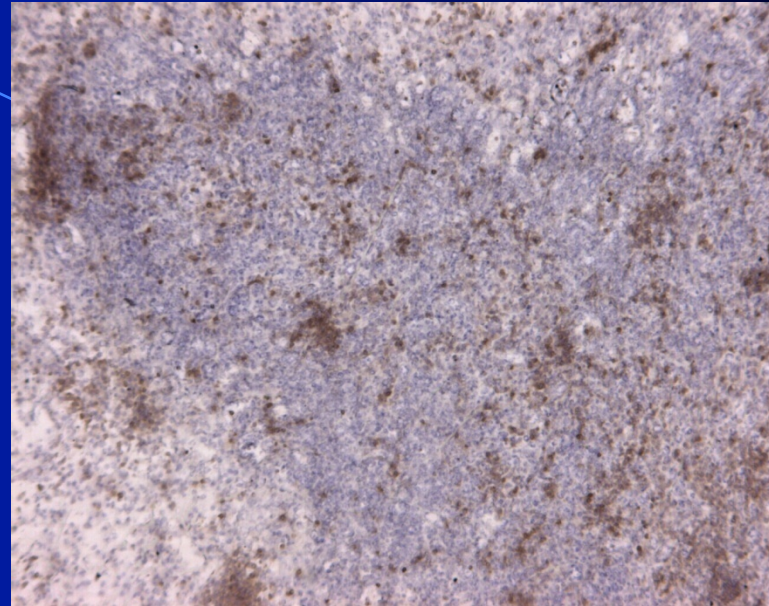
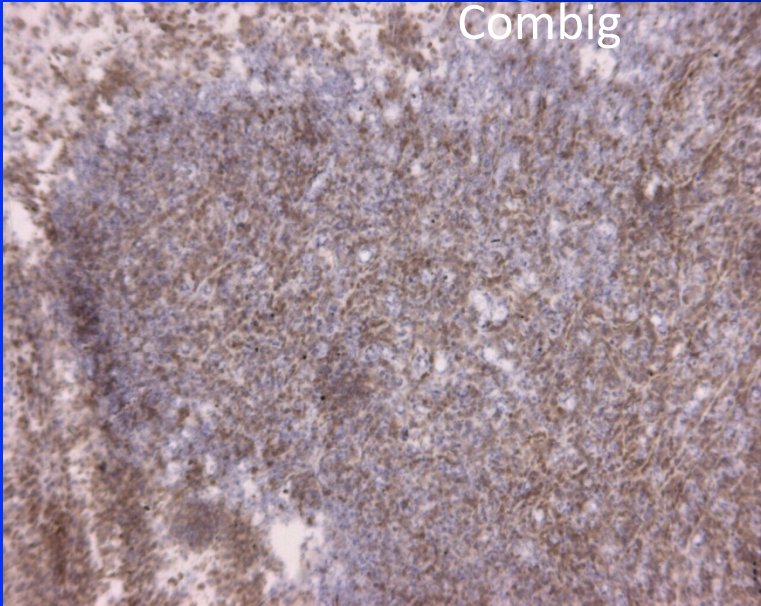


CD8a (cytotoxic T cells/
DCs)

Negative control

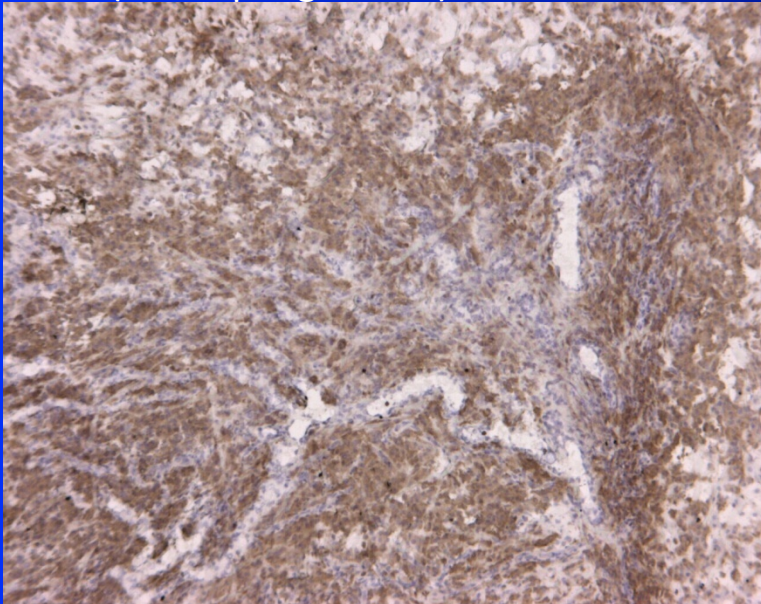
Primary tumor - 3 days after i.t.

Combigo



CD68 (macrophages/DCs)

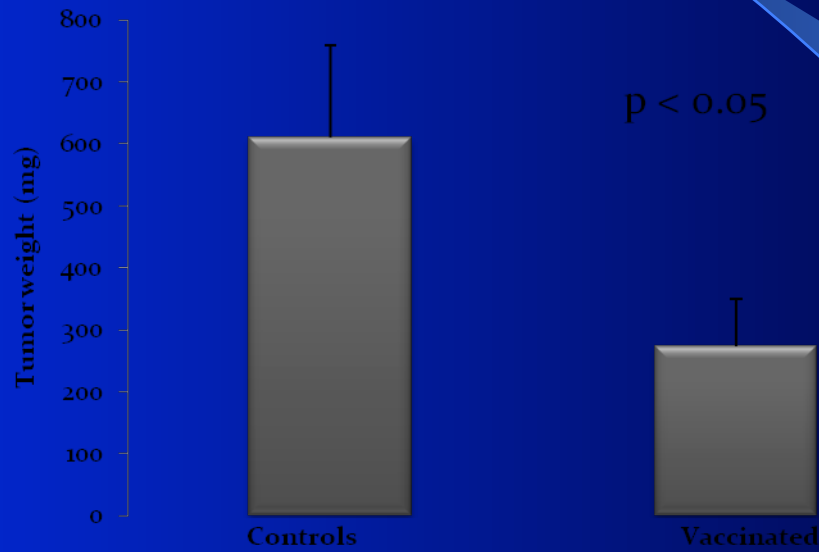
CD161a (NK cells)



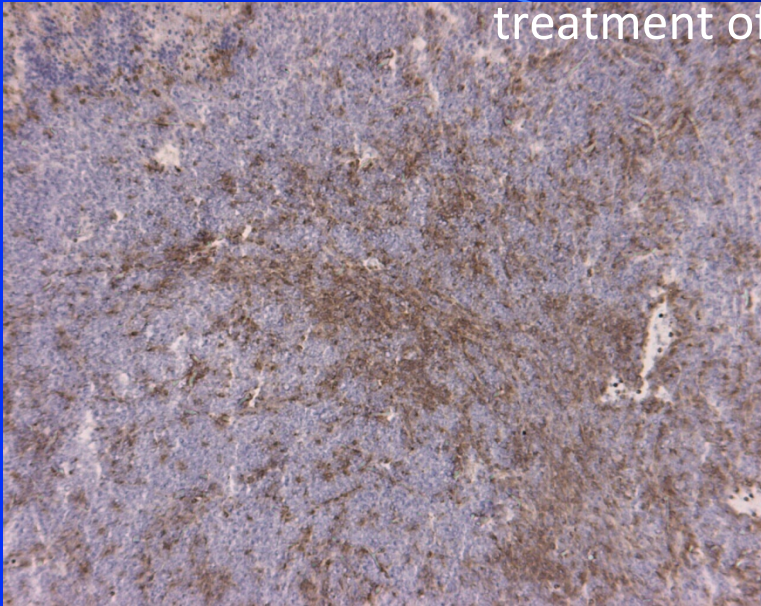
CD8a (cytotoxic T cells/
DCs)

Negative control

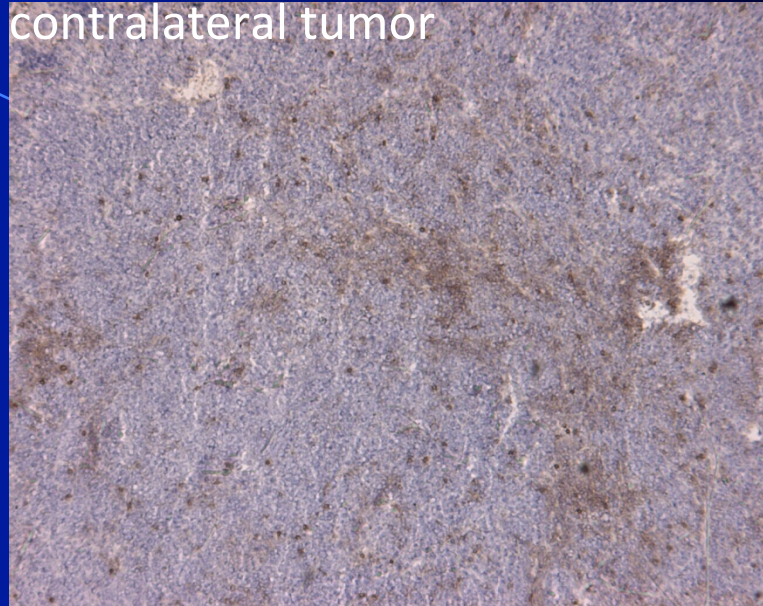
Tumor weight of "metastases" after INTUVAC treatment



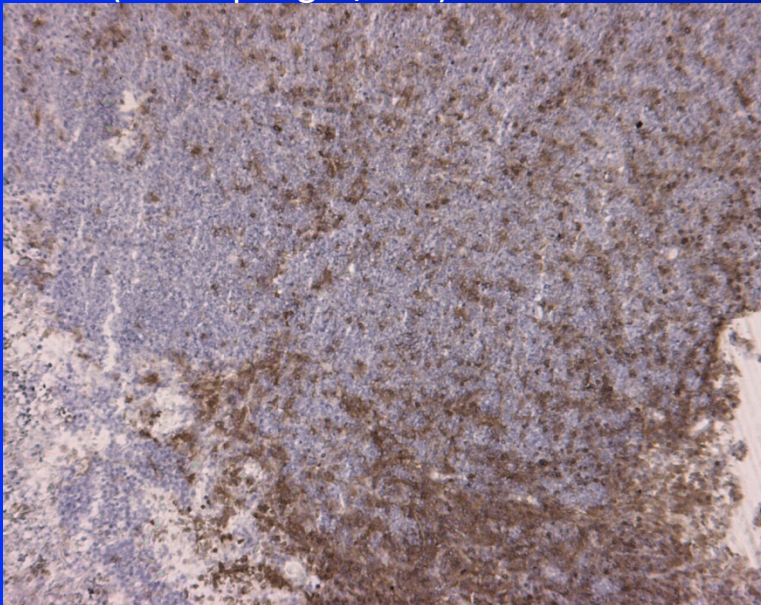
"Metastase" - 5 days after Combig
treatment of contralateral tumor



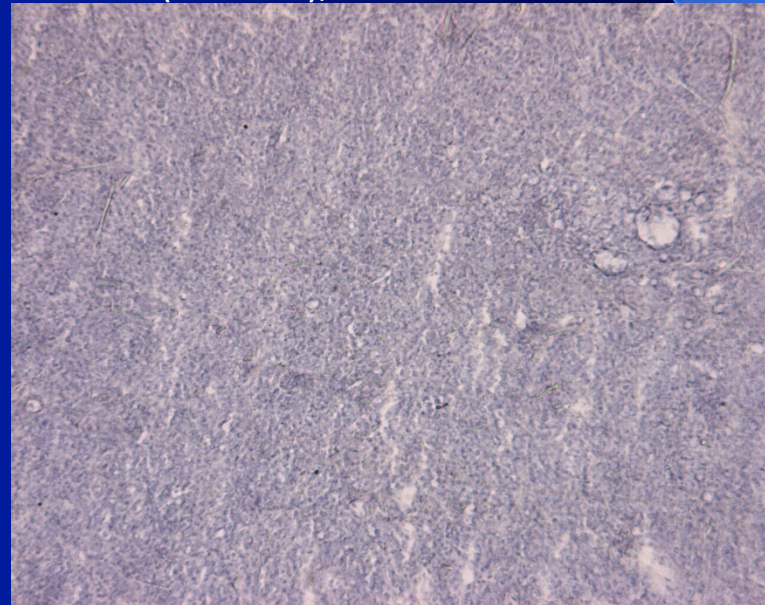
CD68 (macrophages/DCs)



CD161a (NK cells), 1-2+



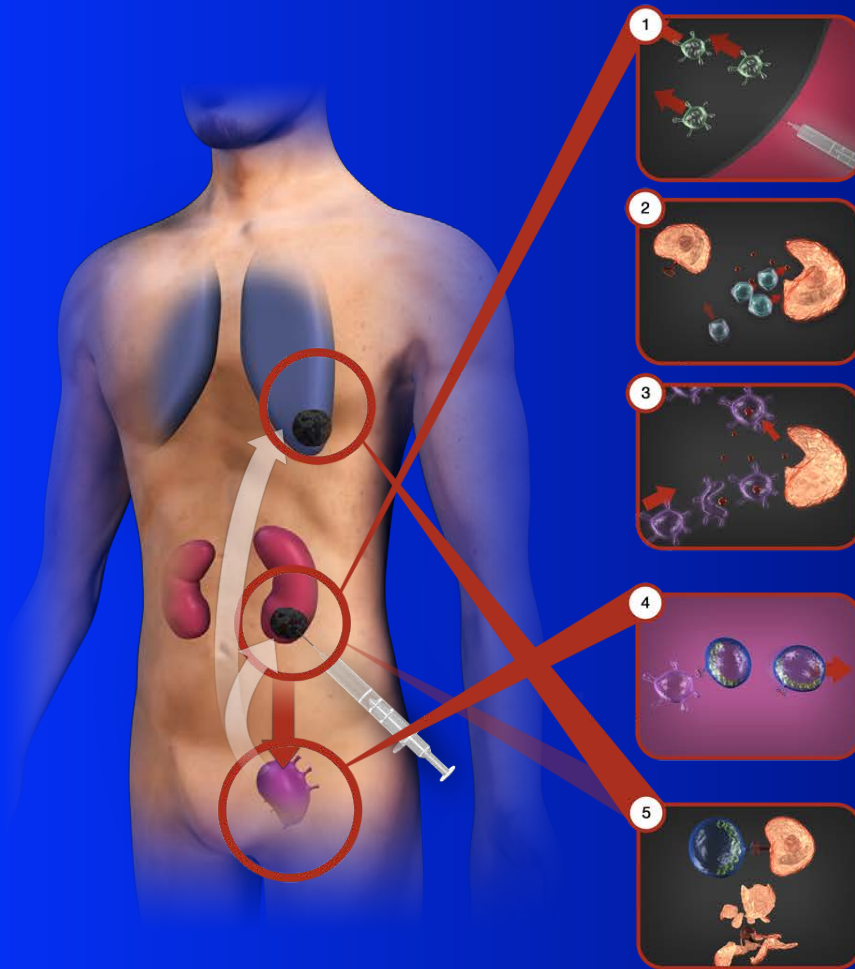
CD8a (cytotoxic T cells/
DCs)



Negative control

- INTUVAX konceptet
- A clinical Phase I/II study in patients with metastatic renal cancer

The COMBIG-concept



COMBIG-vaccine cells are injected intratumorally

NK-cells are recruited to the tumor and induce small scale tumor cell death. Tumor antigens are being released and made available for uptake by DCs.

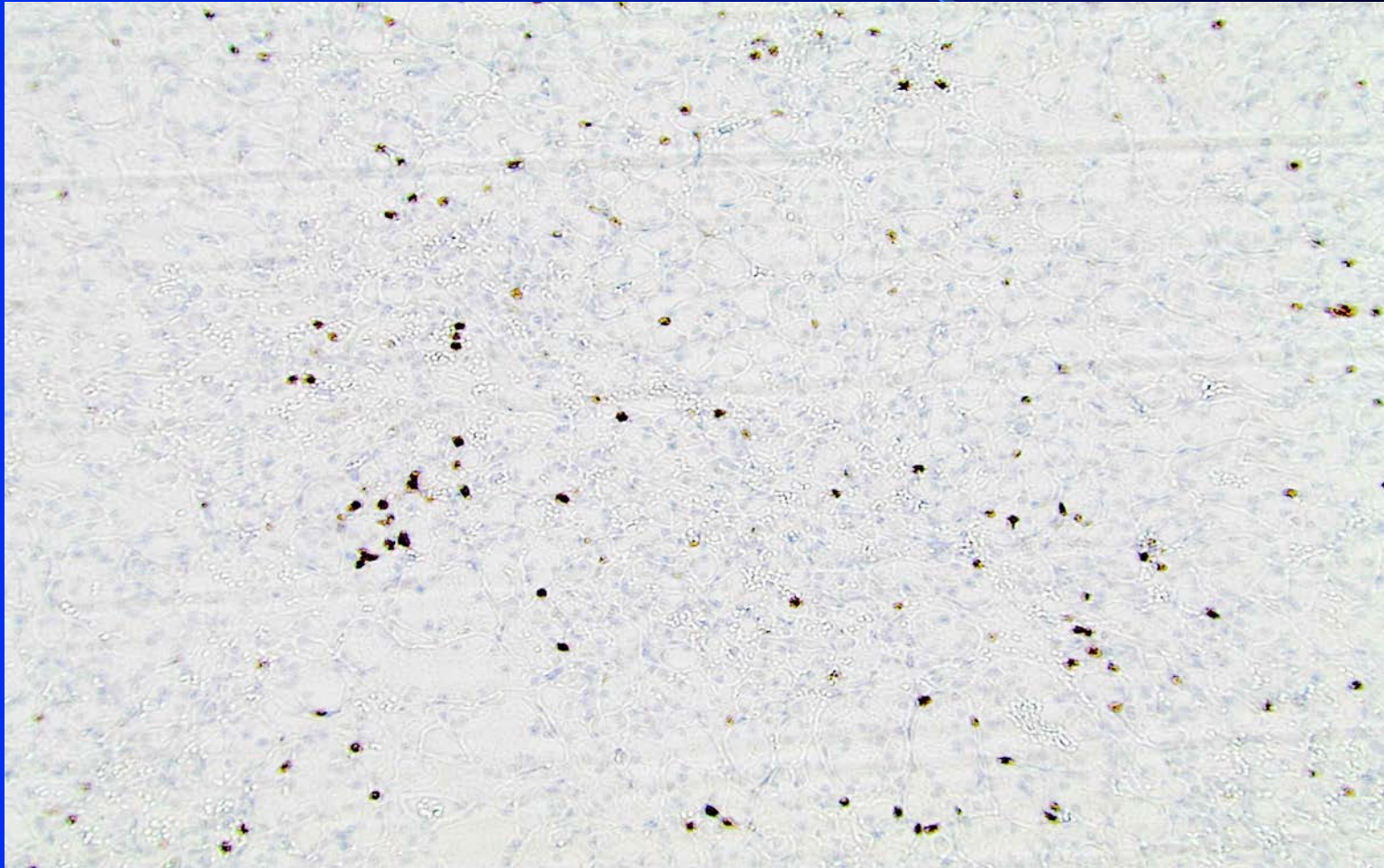
DCs are recruited to the tumor where they engulf antigens and then migrate to the draining lymph nodes.

DCs present antigens to T-cells who then learn to attack tumor cells.

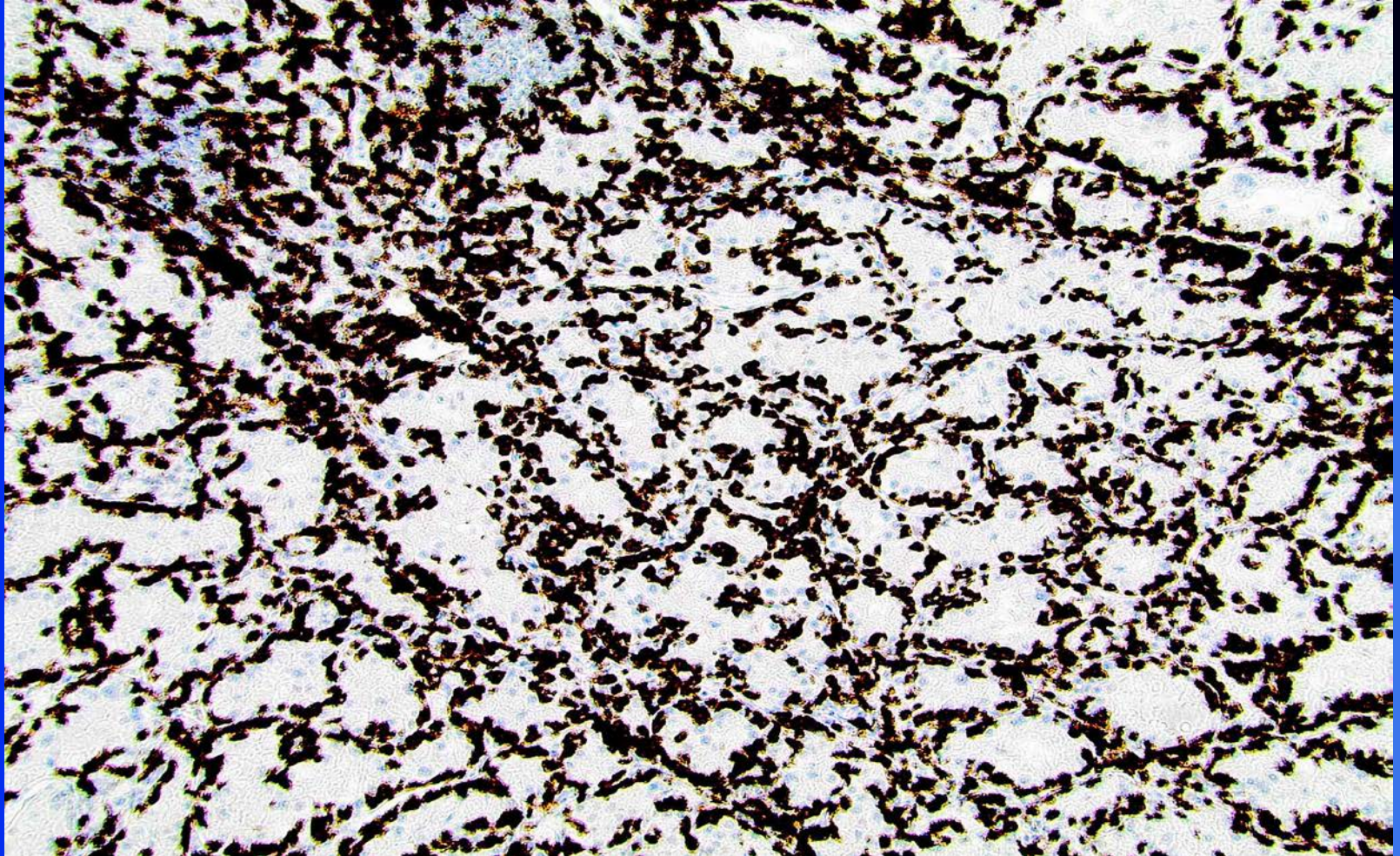
T-cells (CTLs) attack and kill tumor cells.



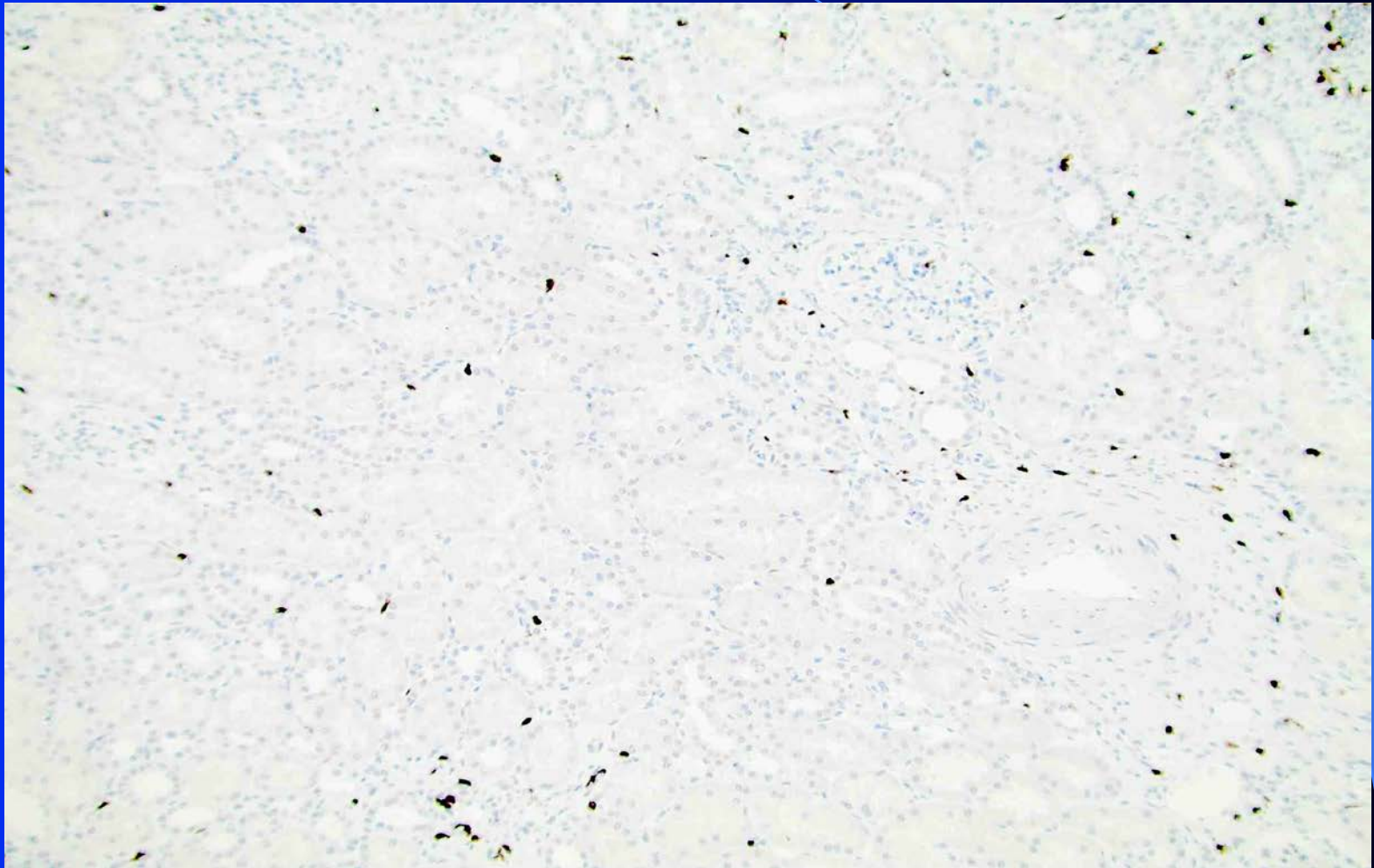
CD8+ T celler i icke-vaccinerad njurcancer-vävnad



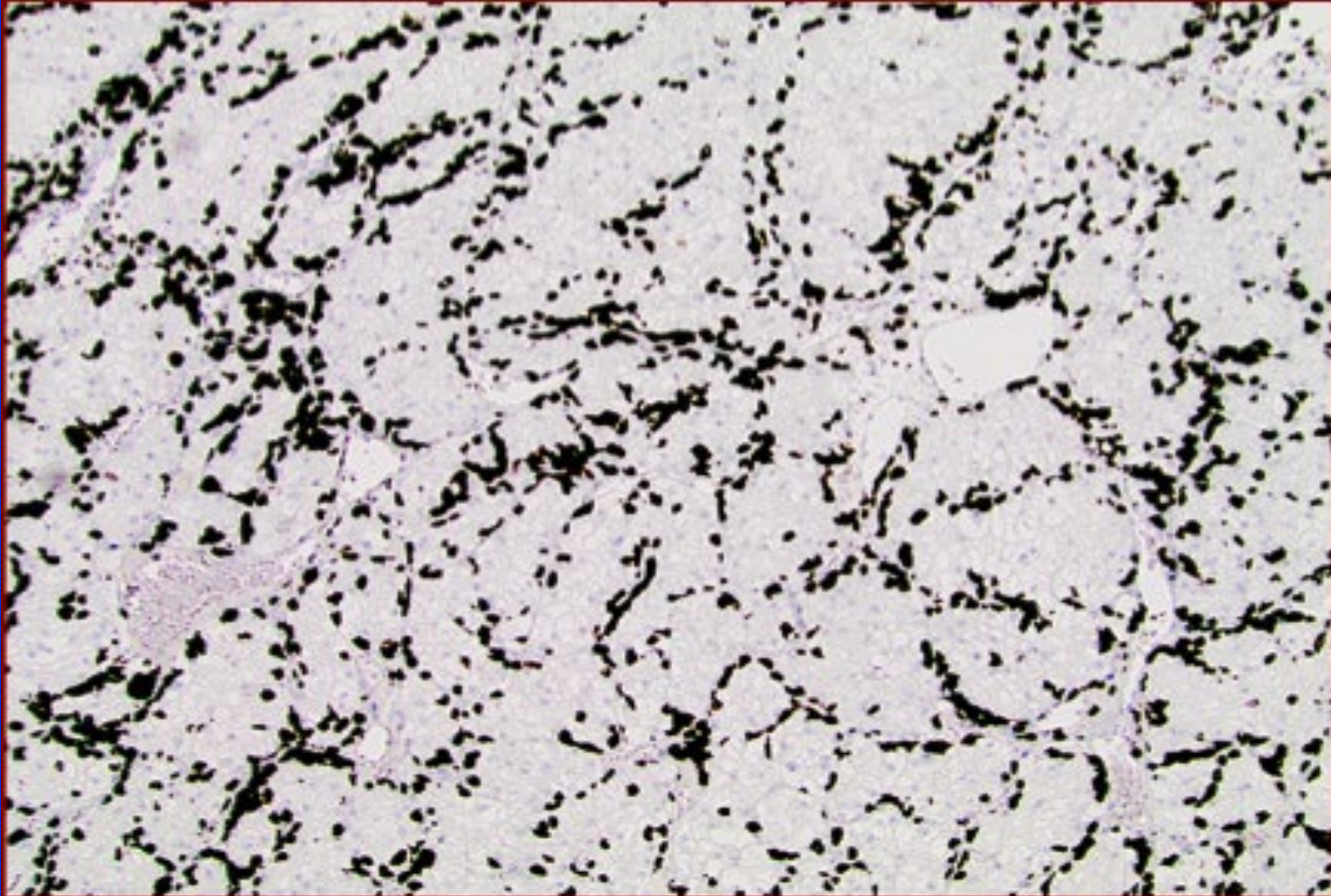
CD8+ T celler i njurcancer-vävnad 2 veckor efter 2:a vaccinationen



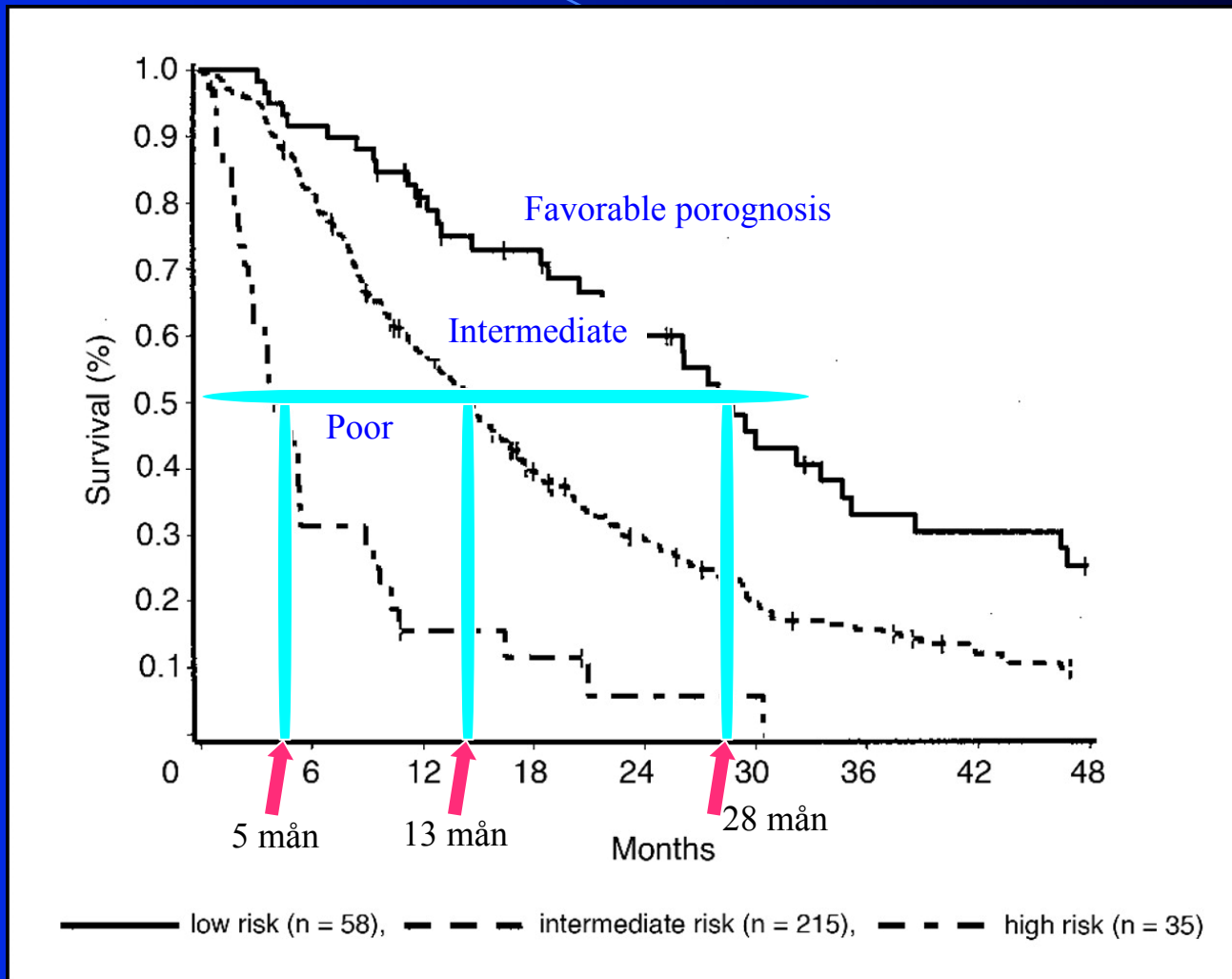
CD8+ T celler i omkringliggande, normal, njurvävnad 2 veckor efter 2:a vaccinationen



CD8+ T celler i bortopererad metastas (4 veckor efter 2:a vaccination).

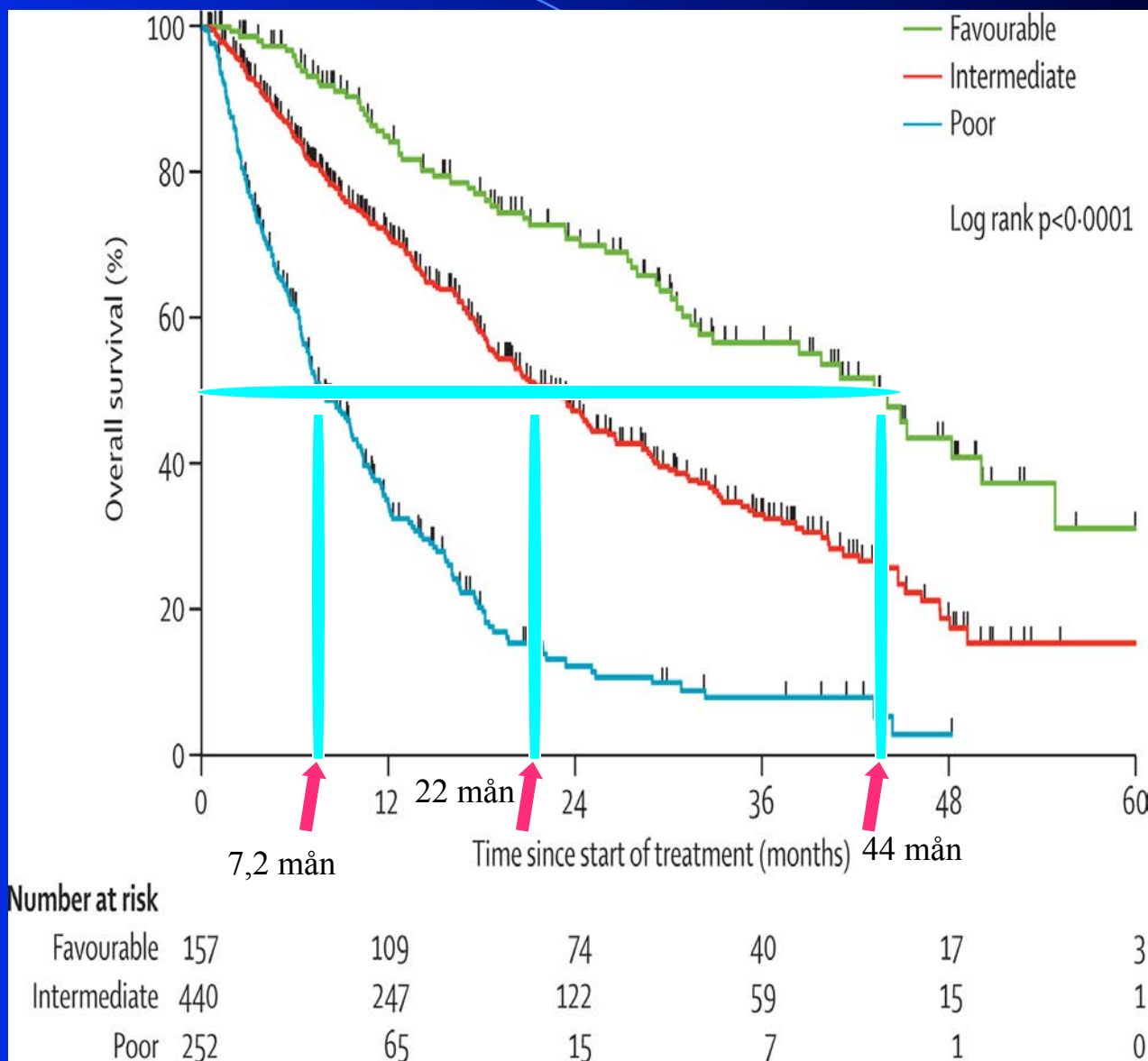


Metastaserad RCC: Överlevand vid behandling med alfa-interferon



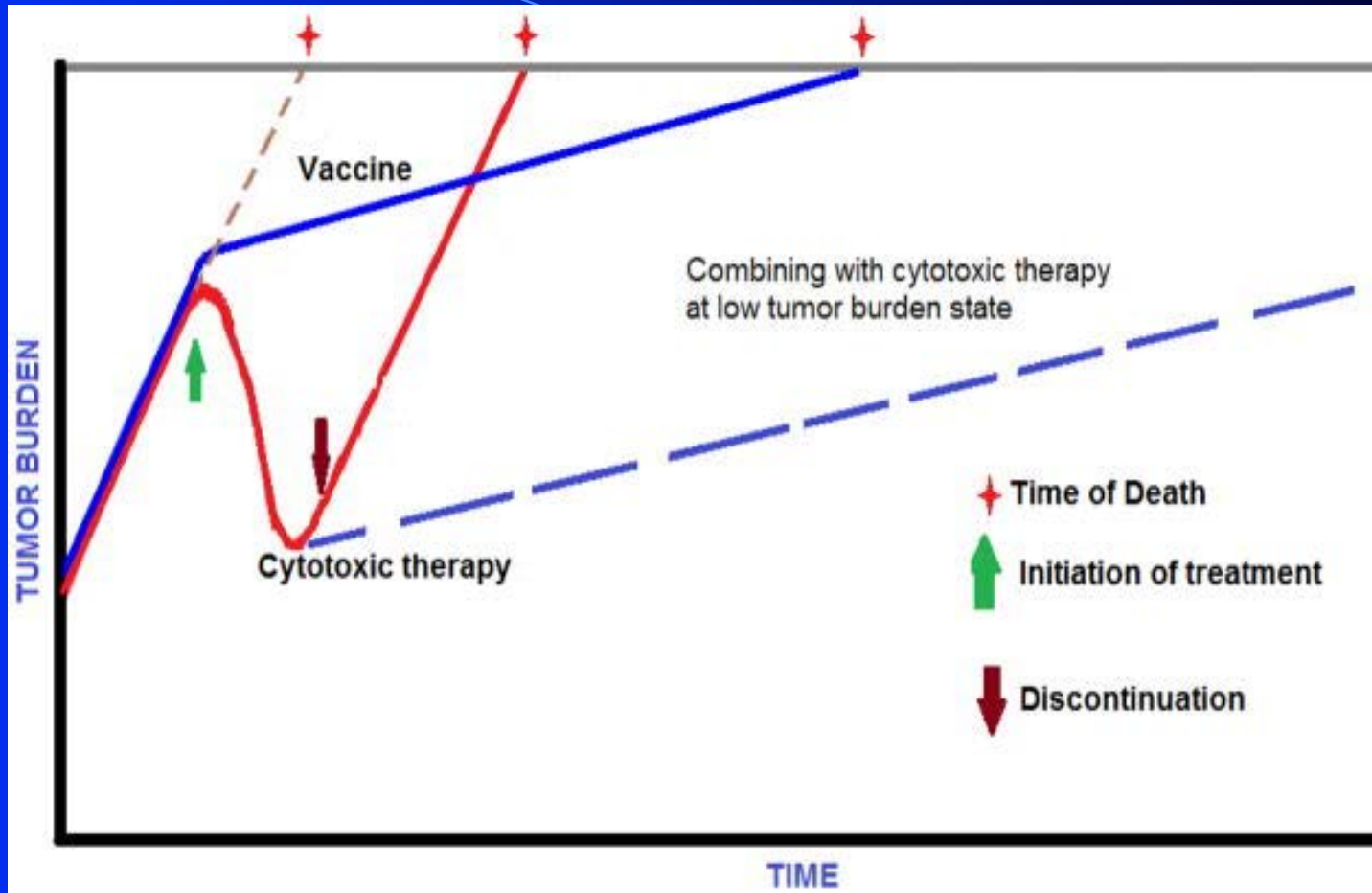
Mekhail T M et al. JCO 2005;23:832-841

Metastaserad RCC: Överlevand vid behandling med tyrosinkinaser-hämmare (Lancet Oncol. 2013)



- *Injektion med INTUVAX har inte haft någon negativ inverkan på patienternas allmäntillstånd och inga allvarliga biverkningar har rapporterats.*
- *Behandlingen förefaller vara befriad från de besvärande biverkningar som till exempel extrem trötthet, kräkningar, smärtsamma munsår och förhöjt blodtryck, som är vanligt förekommande vid behandling med etablerade läkemedel mot njurcancer.*

- *Överlevnadsdata för patienter med dålig prognos ser redan nu lovande ut:*
- *Två patienter i undergruppen med dålig prognos uppvisar hittills (130819) en genomsnittlig överlevnad på drygt 14 månader som kan ställas mot förväntad medianöverlevnad på 5 månader för obehandlade patienter och ca 8 månader för patienter som fått "modern" behandling med med s.k. tyrosinkinaser (t.ex. Sutent)*



Kim et al, 2012, Expert Opin Biol Ther

Stort tack till:

- Dr. Anna Laurell, Onkologkliniken, UAS
- Dr. Einar Brekkan, Urologkliniken, UAS
- Dr. Maria Lönnemark, Radiologen, UAS
- Prof. Anders Magnusson, Radiologen, UAS
- Rtg-sköterska Monica Segelsjö, Radiologen, UAS
- Forsknings ssk Maria Larsson, KFUE, UAS
- Forsknings ssk Frida Abrahamsson, KFUE, UAS
- Apotekare Maria Flodin, Apoteket, UAS
- Magnus Ringbom, Projektledare, Uppsala Clinical Res.
- Prof. Rolf Kiessling, Cancer Centrum, KI
- Doc. Bengt Andersson, Klinisk Immunologi, Göteborg