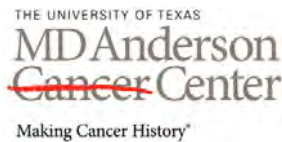


Taistoon T-solut! Syöstään syöpä vallasta!



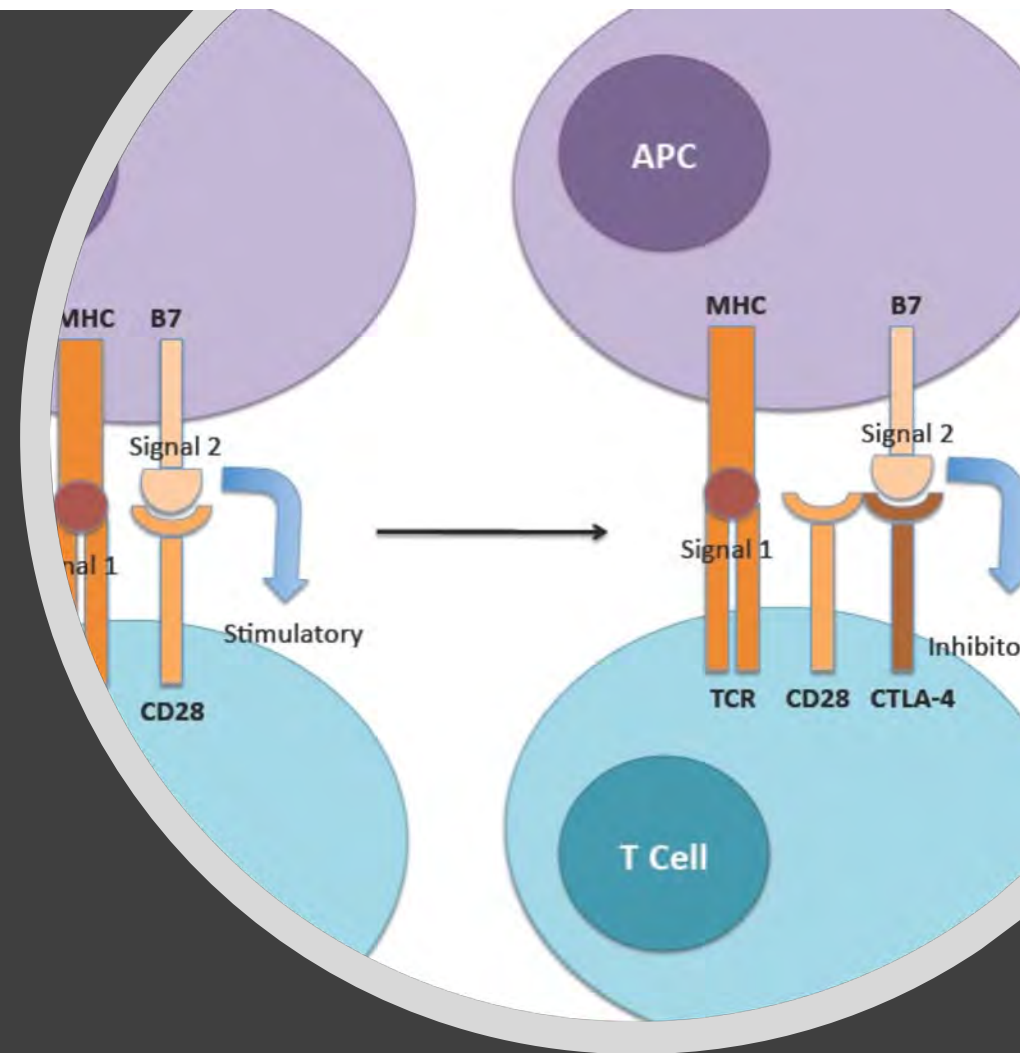
Yliopistonlehtori FT Kirsi Granberg
Tampereen yliopisto



<https://cen.acs.org/articles/92/i40/Immune-System-Fights-Back.html>

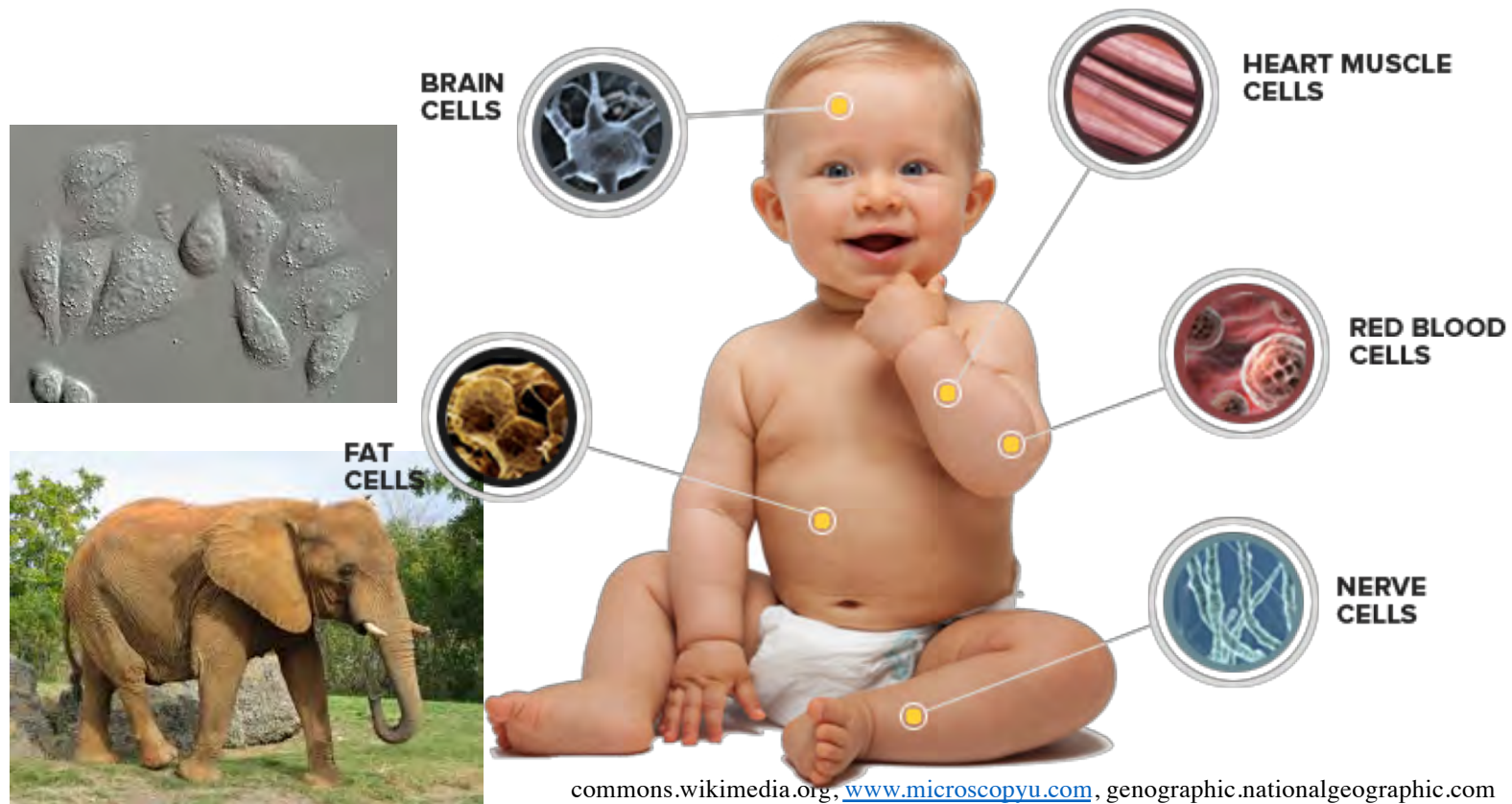
Esitelmän rakenne

- Peruskäsitteet: solut, perimä, solujakautuminen
- Syöpä ja sen kehittyminen
- Tampereen aivokasvaintutkimus
- Puolustusjärjestelmä ja syöpä
- Nobelin palkintoon liittyvän immuuniterapian periaatteet ja teho
- Puolustusjärjestelmän toimimattomuus aivokasvaimissa



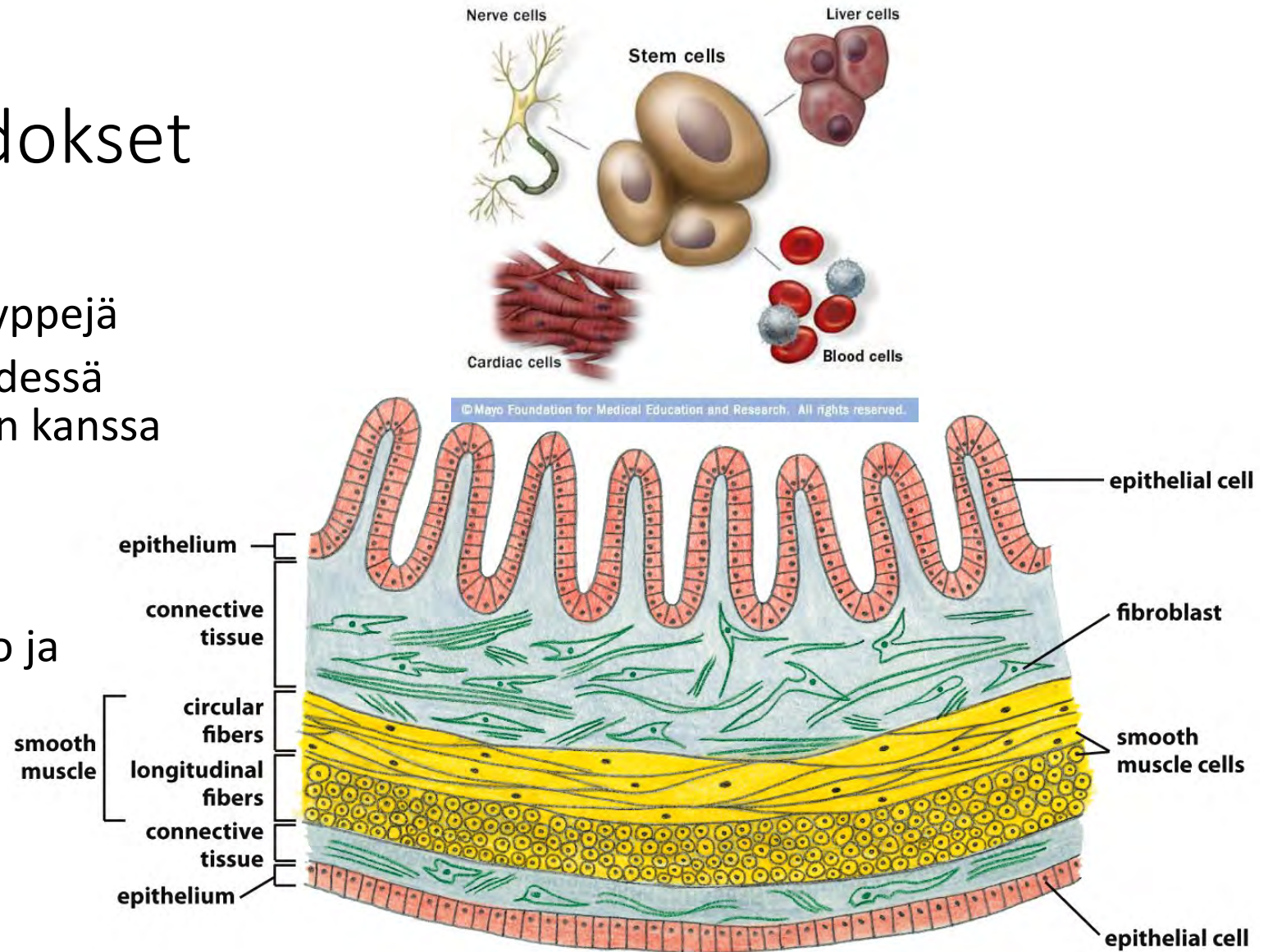
Solut, eliöiden rakennuspalikat

- Solut ovat pieniä ja pehmeitä mutta niitä on paljon



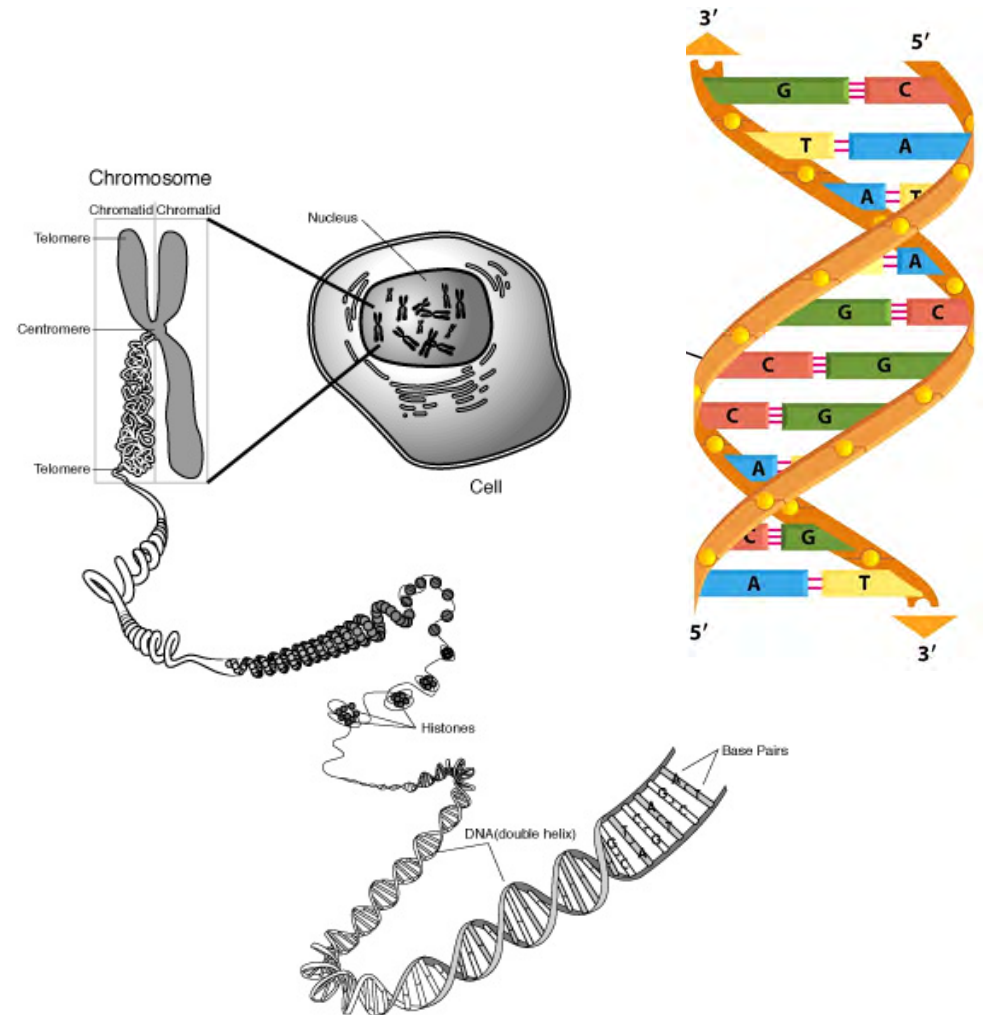
Solut ja kudokset

- Monia eri solutyyppejä
- Järjestäytyvät yhdessä solujen väliaineen kanssa kudoksiksi
- Kudokset organisoituneita
- Kudoksen ylläpito ja uusiutuminen



Geneettinen aines

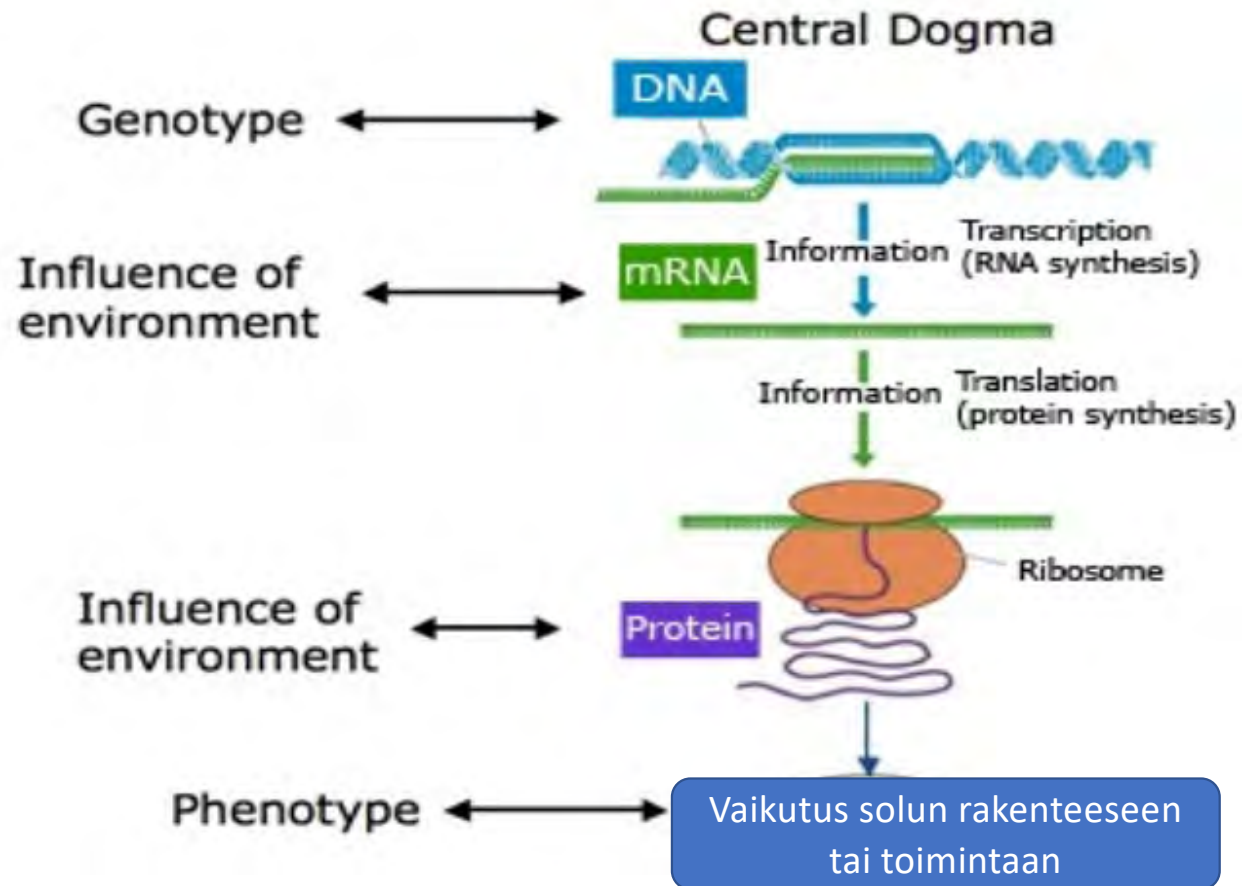
- Ihmisen geneettinen eli perimäaine on DNA:ta
- DNA pääasiassa tumassa
 - Puolet peritty äidiltä, puolet isältä
- DNA koostuu nukleotidimäksistä (A, T, C, G)
- DNA:n geneettinen tieto on nukleotidijärjestys
- Geenit ovat perimän ilmenneittä yksiköitä
 - Lopputuote yleensä proteiini



<http://www.accessexcellence.org/AB/GG/chromosome.html>

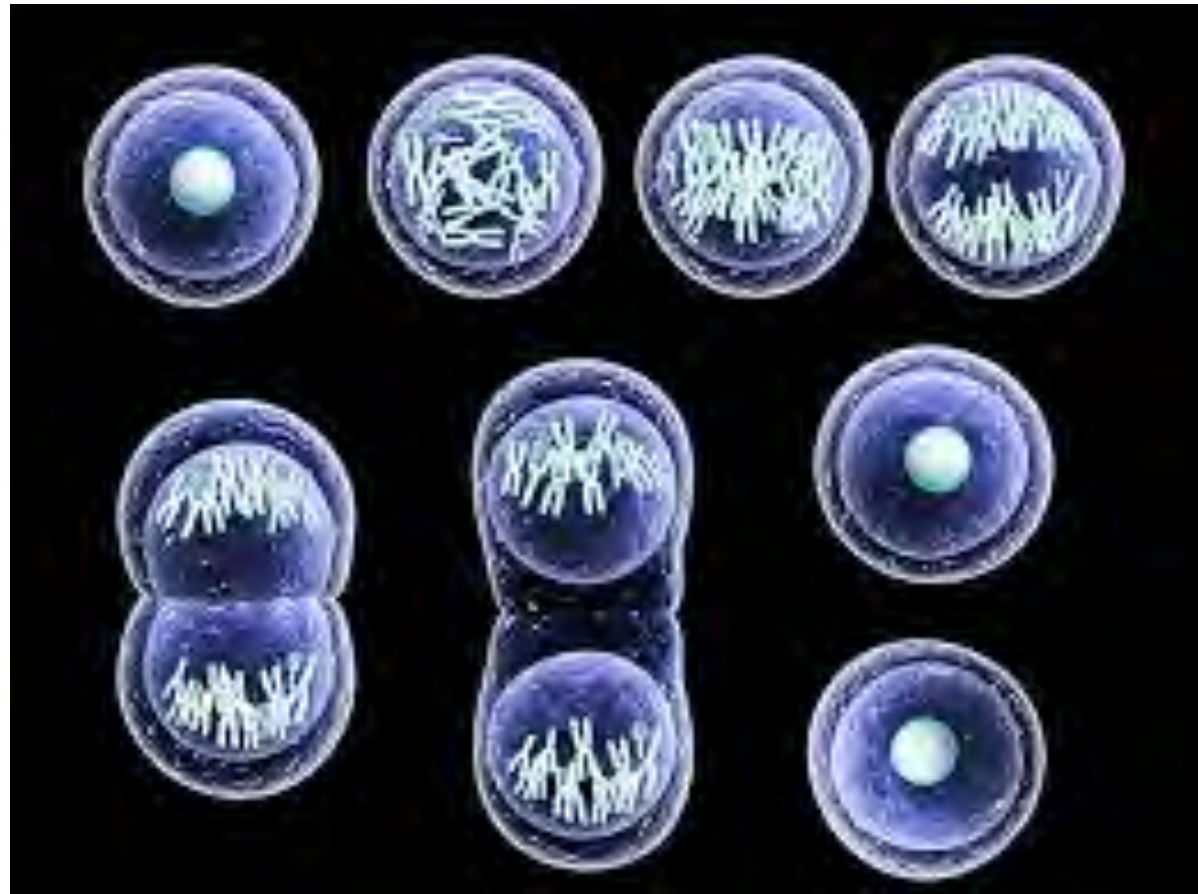
Geneettisen aineksen merkitys

- Geenin emäsjärjestys määrää proteiinin aminohappojärjestyksen
- Geenin ulkopuolinen aines osallistuu geenien ilmenemisen ja muiden prosessien säätelyyn



Solujen jakautuminen

- Monilla soluilla on kyky jakaantua eli tuottaa yhdestä solusta kaksi tytärsolua
- Geneettinen aines monistetaan ennen solujakautumista ja jaetaan kumpaankin tytärsoluun



Syöpä ja kasvaimet

- Syöpä on solujen kontrolloimatonta jakautumista ja invaasiota
- Omat solumme tulevat meille vaarallisiksi
- Saattaa olla tappava (kuolinsyynä 1/4 Euroopassa)
- Tutkittu paljon

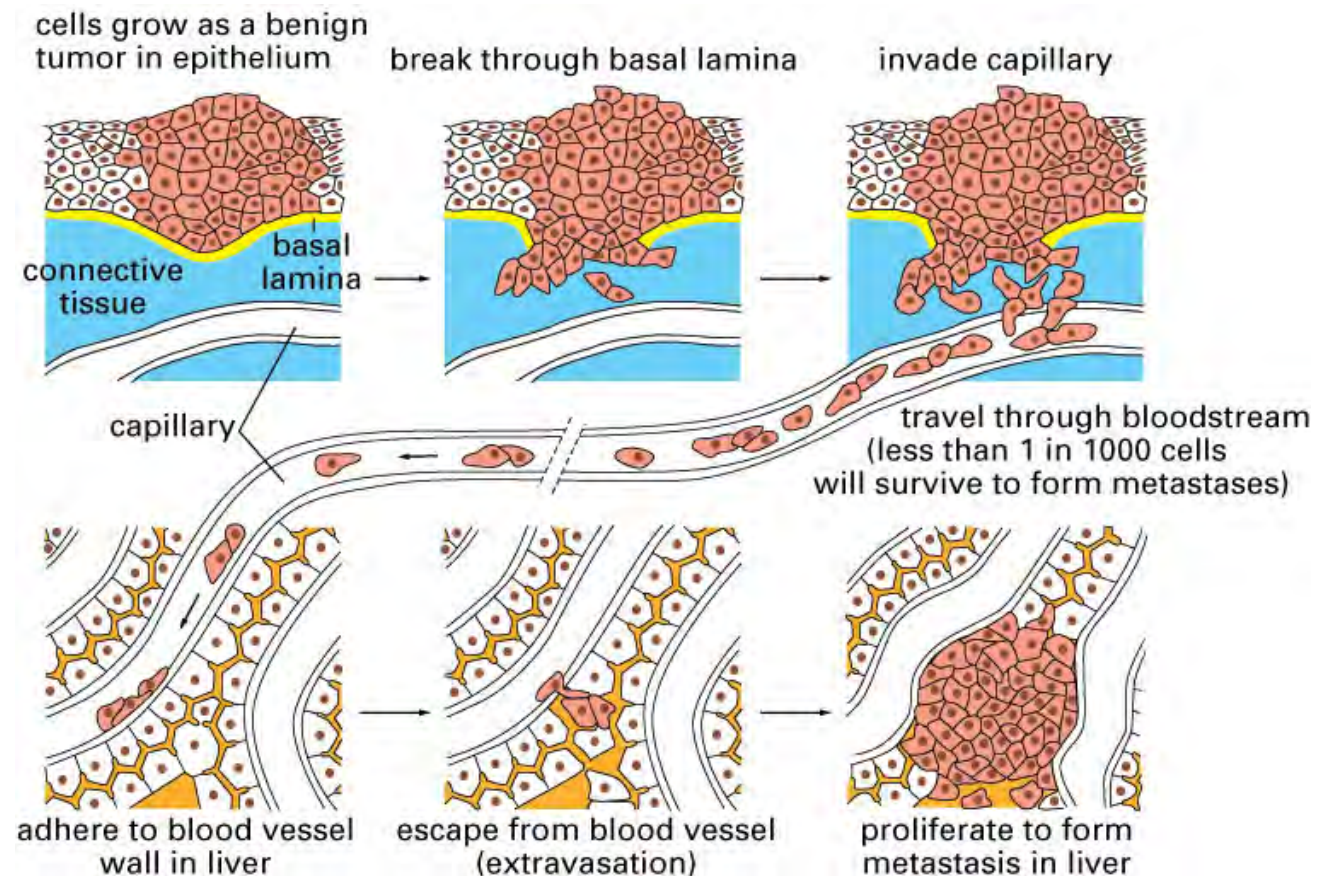


<https://www.gippslandmelanoma.com.au/skin-cancer-pictures/>



Syövän kehittyminen

1. Syövän esiaste (hyvänlaatuinen)
2. Syöpä (maligni kasvain): solut kykenevät tunkeutumaan ympäröivään kudokseen
3. Metastaattinen syöpä: solut kykenevät muodostamaan uusia kasvaimia eli etäpesäkkeitä



Syövän etäpesäkkeet

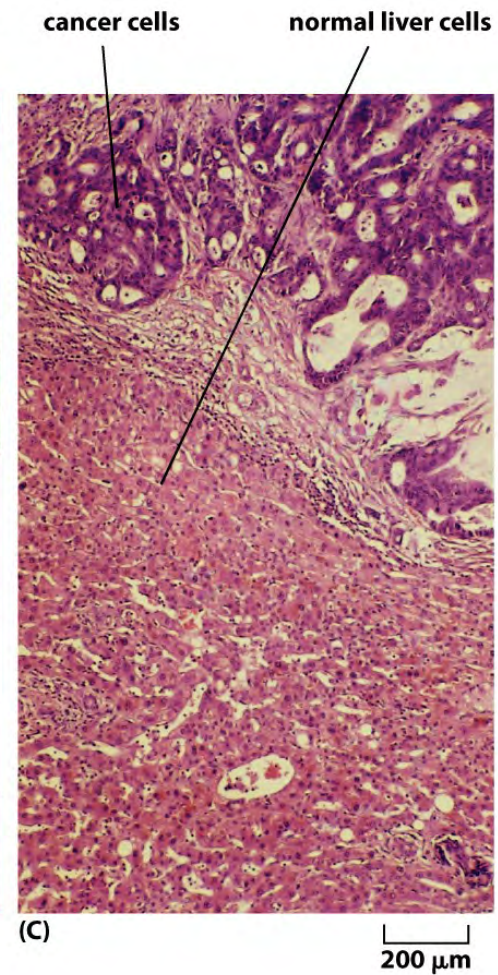
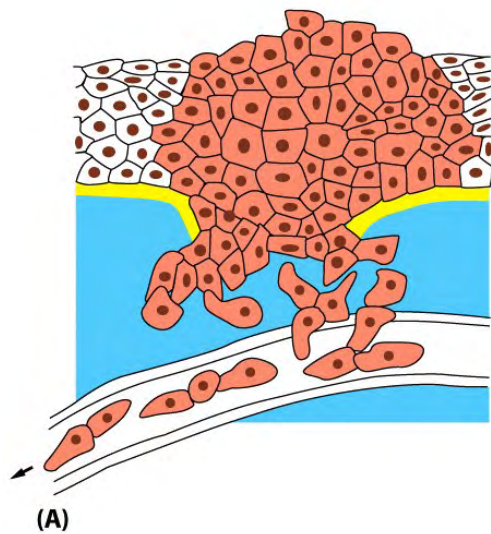


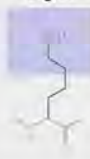
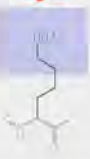
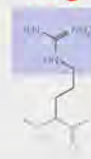
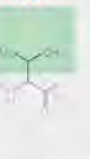
Figure 20-44 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Syövän syntyminen

- Ympäristötekijät voivat edesauttaa syövän syntymistä
 - Tietyt virukset (esim. Ihmisen papilloomavirus HPV ja kohdunkaulan syöpä)
 - Tupakka
 - Ylipaino
 - Erilaiset karsinogeenit
- Eivät selitä kaikkia syövän muotoja eivätkä aina johda syövän kehittymiseen
- Syöpä/kasvain on useimmiten huonoa säkää

Syöpä ja geneettiset muutokset

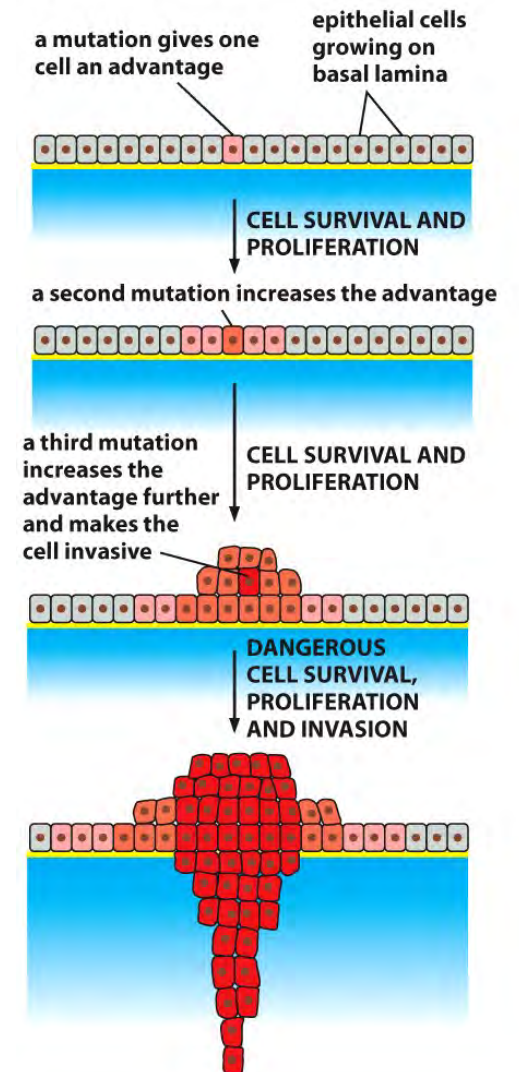
- Kasvainsoluihin kasautuu geneettisiä muutoksia
- Eri määriä
- Mutaatioita ja kromosomaalisia muutoksia
- Luo selektioedun (usein myös hoidon aikana)

	No mutation	Point mutations			
		Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	Lys	Lys	STOP	Arg	Thr
					

(A)



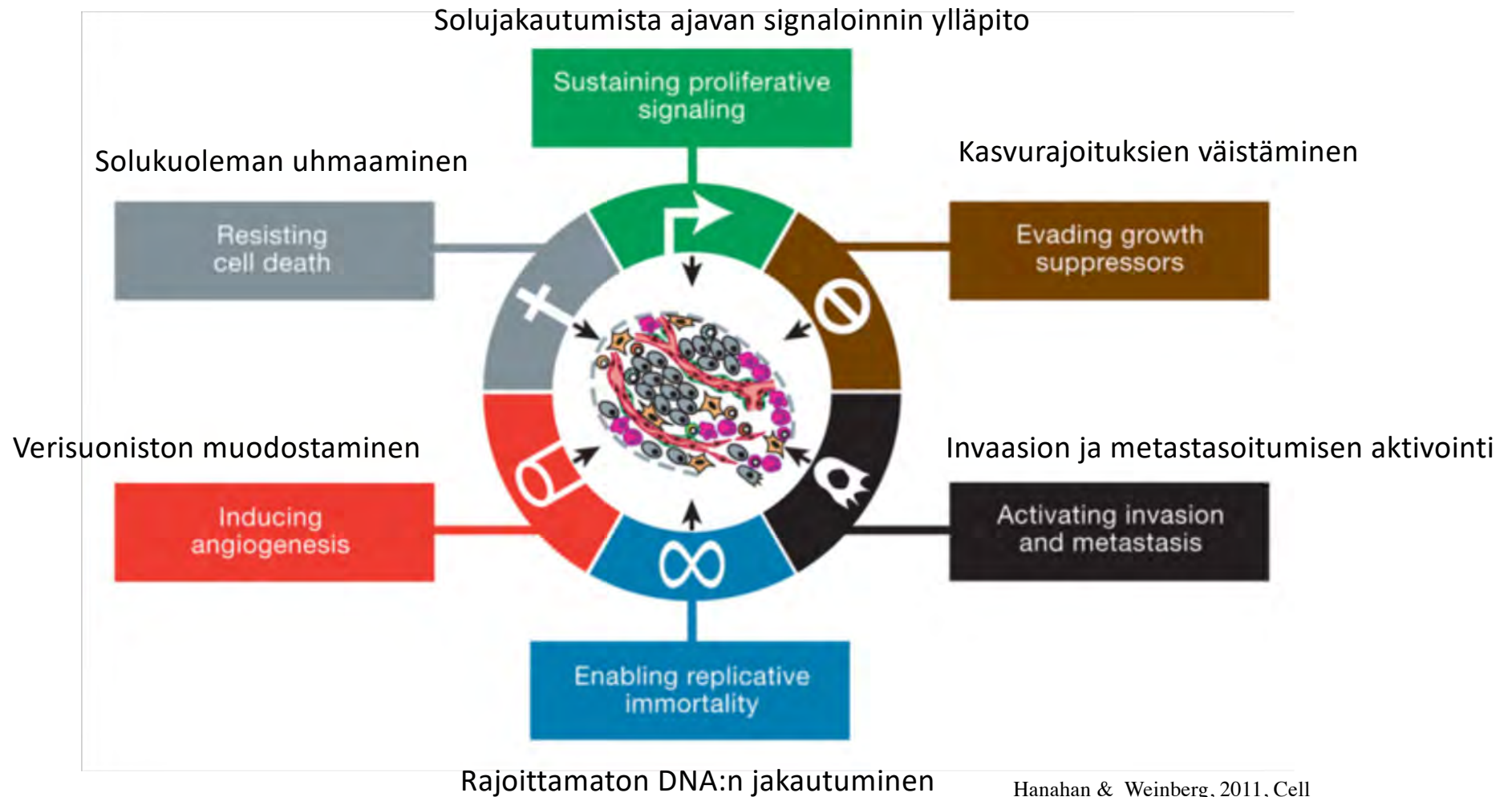
(B)



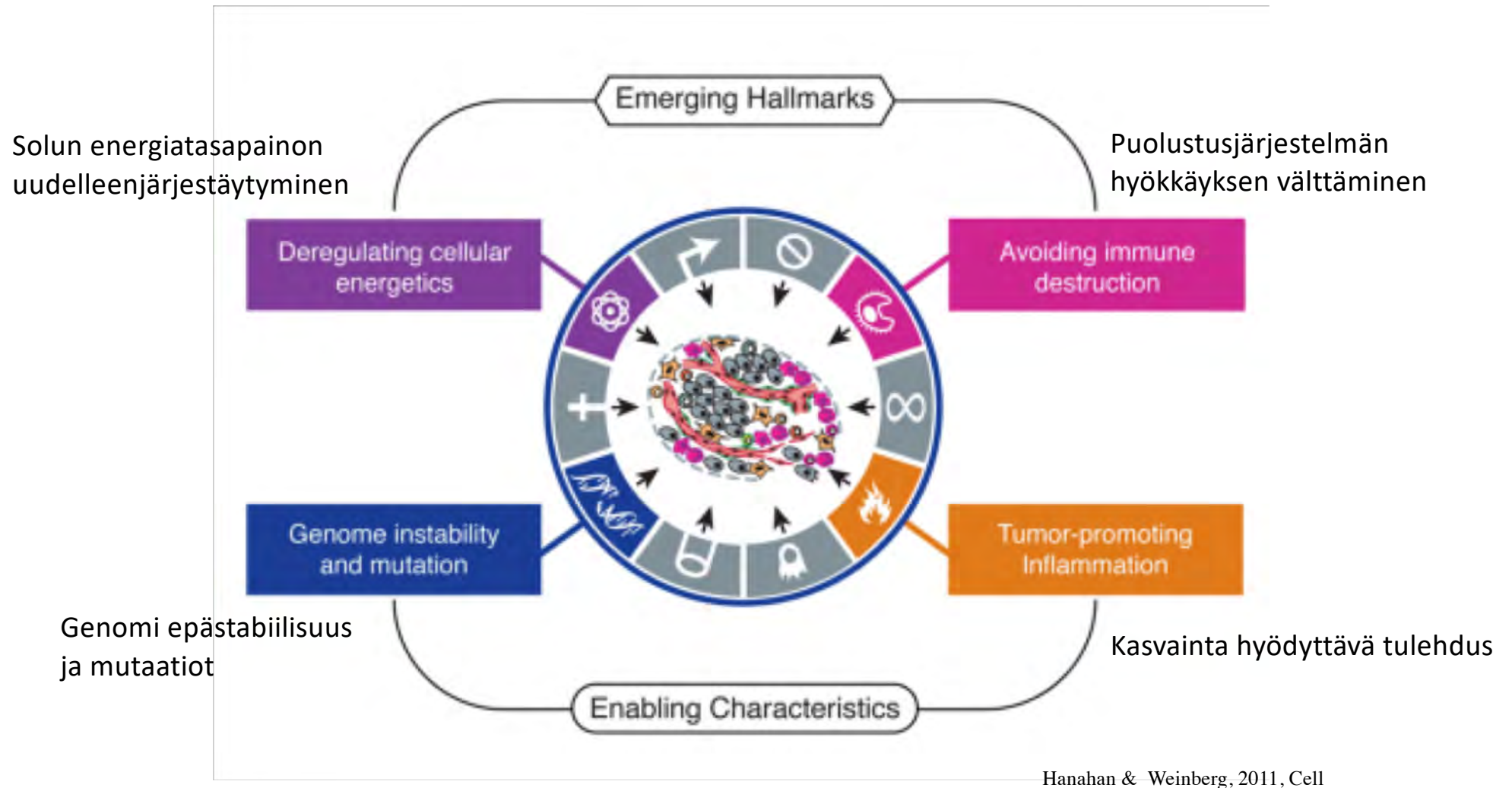
https://en.wikipedia.org/wiki/Point_mutation

Figure 20-46 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

Syövän peruspilarit



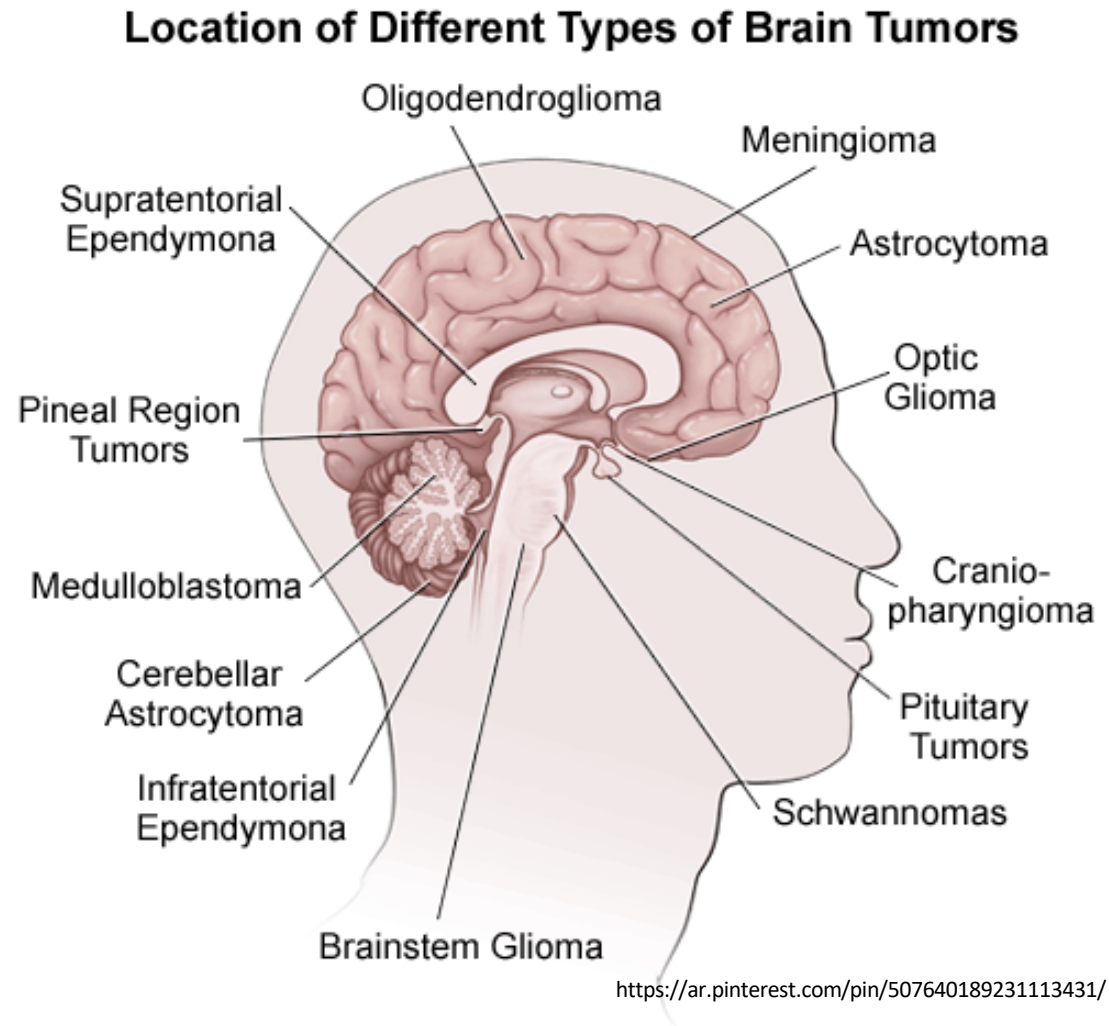
Uudet peruspilarit



Hanahan & Weinberg, 2011, Cell

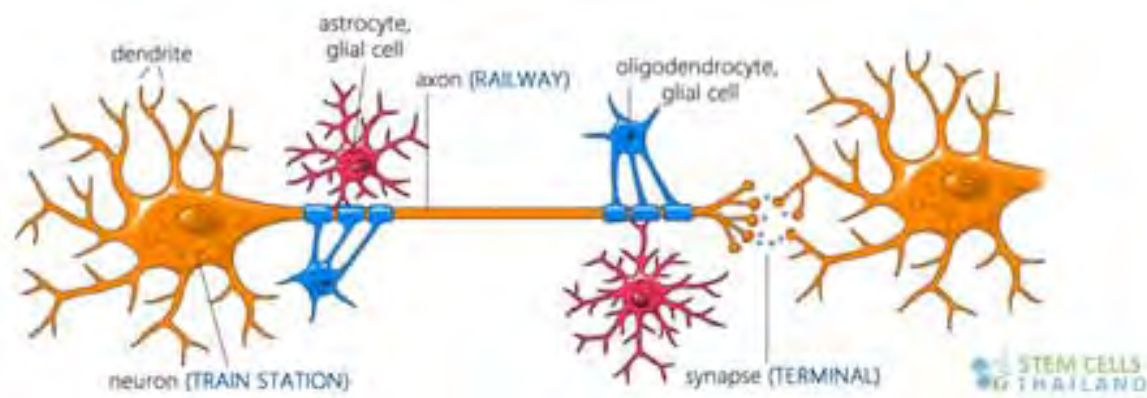
Aivokasvaimet

- Useita erilaisia
- Eri kasvaintyypeillä eri
 - Kohta aivoissa
 - Tyypillinen ikä
 - Sukupuolien väliset erot
 - Aivokuvien piirteet
 - Kasvaimen kudospirteet
 - Pahanlaatuisuus eli gradus
- Mikään kriteereistä ei ole täysin kategorisoiva
- Diagnoosi on toisinaan haastavaa



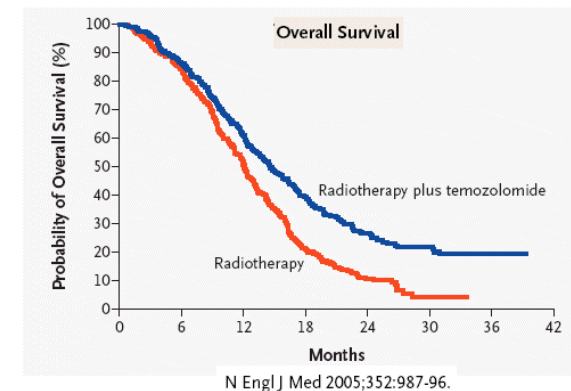
Glioomat

- Aivokasvaimia, jotka muistuttavat gliasoluja
 - Astrosyytejä, oligodendrosyyttejä, ependymaalisia soluja
- Diffuuseissa glioomissa solut leviävät ympäröivään hermokudokseen
- Glioblastooma (gradus IV), yleisin aivosyövän muoto aikuisilla
 - Huono ennuste



<https://stemcellthailand.org/oligodendrocyte-markers/>

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma



Esittely

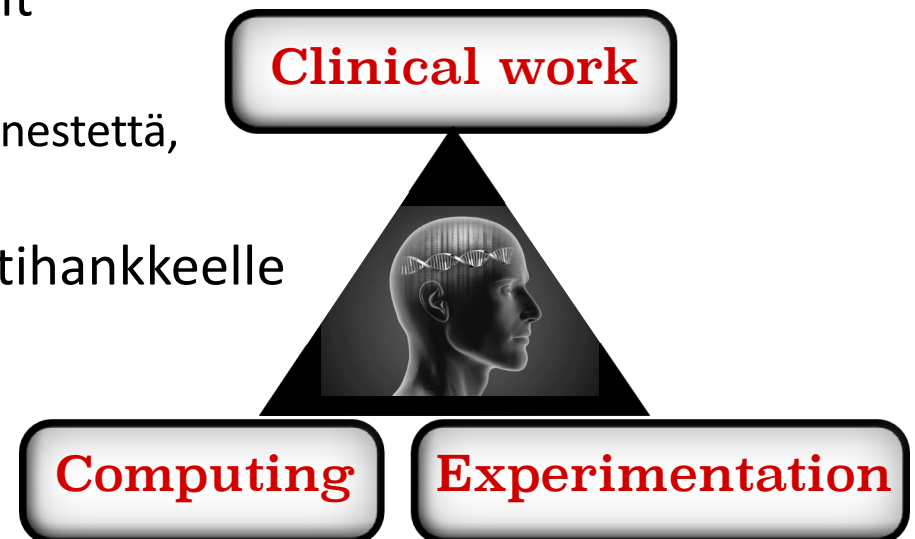


- Työskentelen Laskennallisen biologian tutkimusryhmässä, joka pyrkii selvittämään ihmisen syöpien syntymistä ja luomaan uusia mahdollisuuksia potilaiden hoitoon ja diagnostiikkaan
 - Ryhmän johtajana Prof. Matti Nykter
 - Osa Suomen Akatemian Kasvaingenetiikan tutkimuksen huippuyksikköä
 - Ryhmässä tehdään aivokasvain- ja eturauhassyöpätutkimusta
 - Johdan Kokeellisen aivokasvaintutkimuksen tiimiä ryhmässä
- Aivokasvain-alan verkostoituminen ja yhteistyö
 - Aivokasvaintapaamiset TAYS:ssa
 - Finnish Brain Tumor Research Association (FiBTRA) eli Suomen aivokasvaintutkimuksen yhdistys
 - Scandinavian Society of Neuro-Oncology (SNOG)



Yhteistyö TAYSin ja Fimlabin kanssa

- Työskentelemme tiivistä yhdessä TAYSin ja Fimlabin aivokasvainlääkäreiden kanssa
 - Avainhenkilöt: Hannu Haapasalo, Pauli Helén, Joonas Haapasalo, Kristiina Nordfors, Olli Lohi, Minna Rauhala, Niina Paunu, Matti Nykter, Juha Kesseli, Kirsi Granberg
- Hieno sekoitus kliinistä, laskennallista ja kokeellista asiantuntijuutta
- Retrospektiiviset ja prospektiiviset projektit
 - Kattaa sekä pediatriaset että aikuispotilaat
 - Kattava näytekeräys (kasvainta, aivo-selkäydinnestettä, verta), kun ei vaaranna tai kuormita potilasta
- Mallina kansalliselle neurokeskuksen pilottihankkeelle
 - Hankkeen vetäjänä Dos. Joonas Haapasalo



Tutkimusteemamme

1. Puolustusjärjestelmän hiljentäminen aivokasvaimissa
2. Aivokasvaindiagnostiikan parantaminen
3. Aivokasvainten epigenetiikka ja genetiikka
4. Personoitujen potilashoitojen kehittäminen



Kokeelliset mittaukset

- Hyödynnämme muiden tuottamaa dataa ja tuotamme sitä itse
- Mittauskohteina solut, kasvainkudos, potilaan veri tai aivo-selkäydinneste
- Hyödynnämme myös leikkaussalista saatuja tuoreita aivokasvainnäytteitä
- Tyypillisesti mittaamme useita molekyylejä samanaikaisesti
- Tai tutkimme solujen tai kasvainnäytteen käyttäytymistä
- Genomin, transkriptomin ja proteomin mittaukset
- Myös yksisolumittauksia
- Monimutkainen data ja sen analysointi yhdessä edellyttää osaavaa laskennallista analyysiä





Lääketieteen Nobel—palkinto 2018



Palkinnon saajat:

James P. Allison

University of Texas MD Anderson
Cancer Center, Houston, TX, USA

Parker Institute for Cancer
Immunotherapy, San Francisco, CA, USA

Tasuku Honjo

Kyoto University, Kyoto, Japan

Palkinto jaettiin tasan



James P. Allison

Tasuku Honjo

University of Texas MD Anderson Cancer Center

- Prof. James P. Allisonin työpaikka
- Sijaitsee Texas Medical Centerissä Houstonissa
- Yhdysvaltojen ykkössyöpäkeskus
- Yhdistää hoidon ja tutkimuksen saman katon alle



<http://houston.culturemap.com/news/city-life/08-14-18-md-anderson-cancer-center-ranked-no-1-in-cancer-care-in-us-us-news-world-report/>

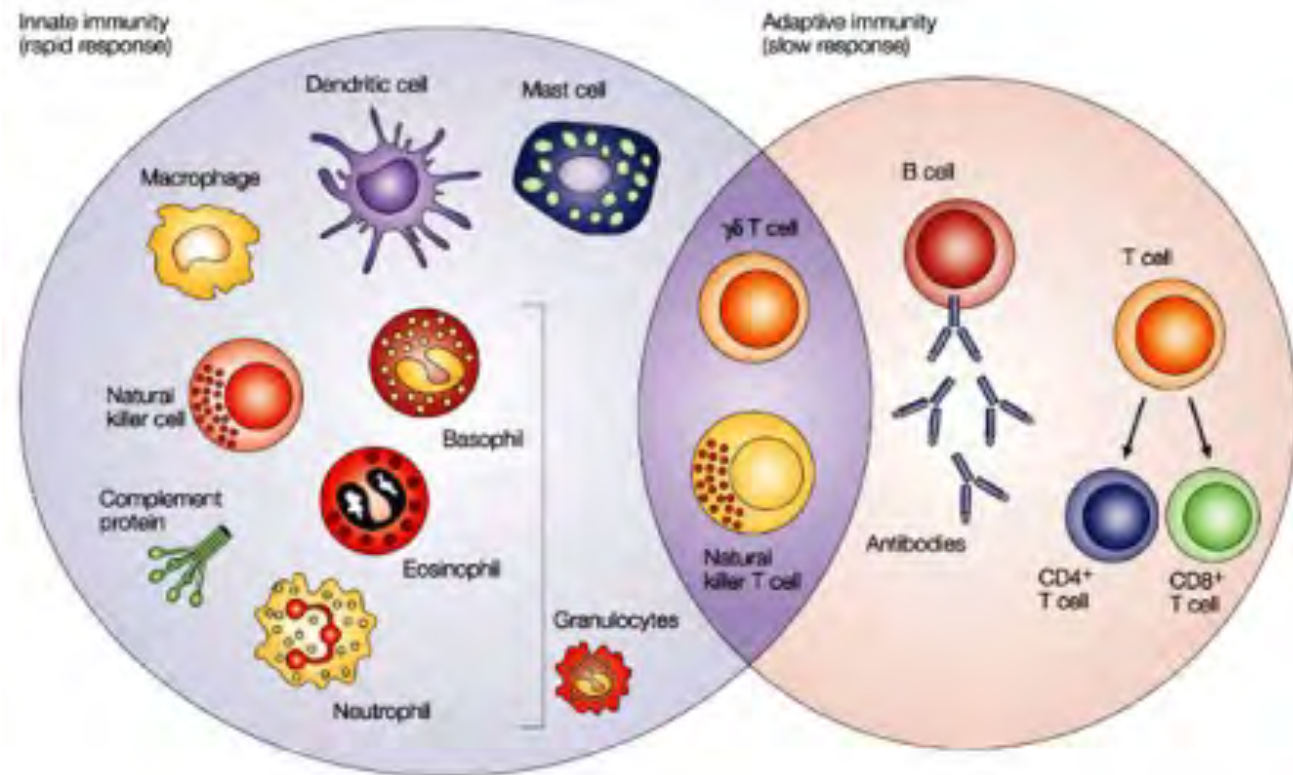
Kehon puolustusjärjestelmä

- Puolustus- eli immuunijärjestelmä pyrkii tunnistamaan vieraat ja vääränlaiset solut
 - Tai virukset tai erilaiset elottomat partikkelit
- Tunnistuksen jälkeen puolustujärjestelmä tuhoaa vieraan/väärän kohteen
- Monet eri solutyypit osallistuvat valvontaan ja puolustusreaktioon



Puolustusjärjestelmän solut

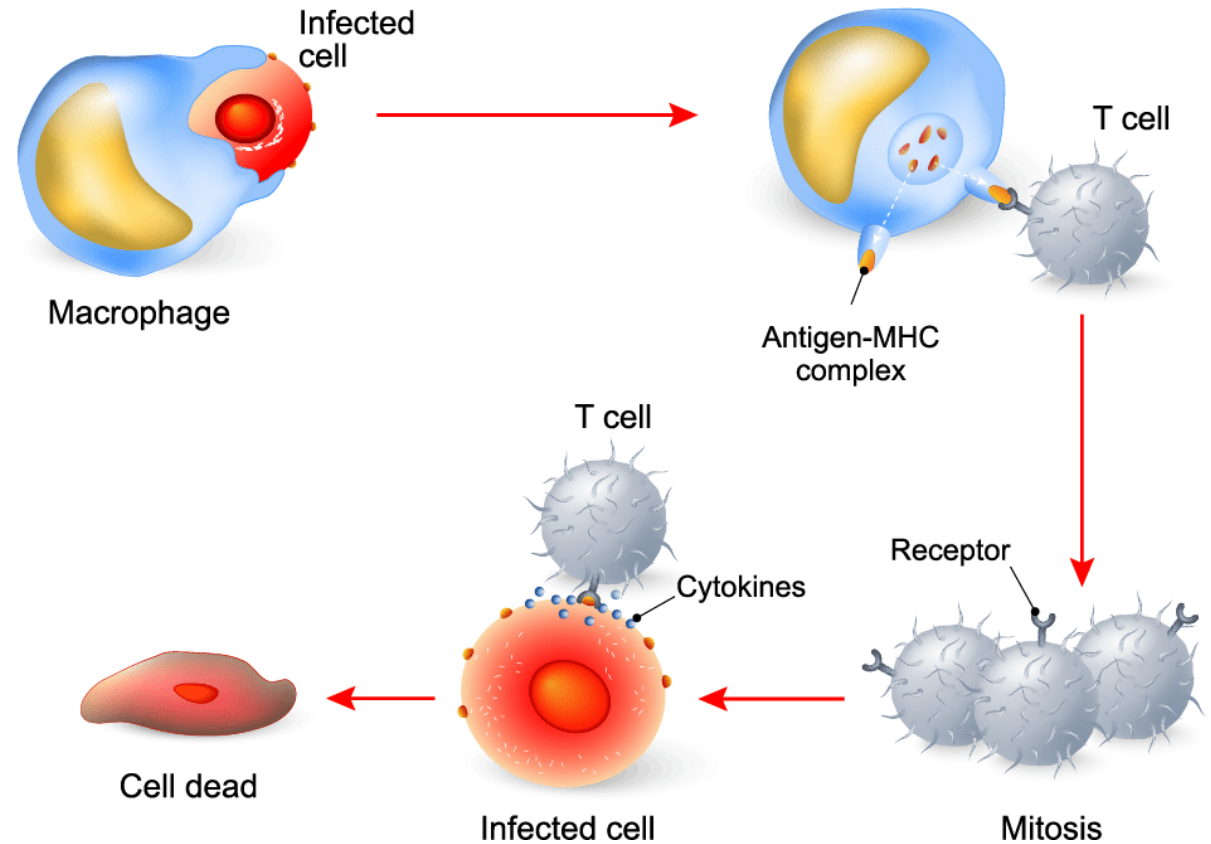
- Luonnollinen ja hankittu puolustusjärjestelmä
- Monia eri solutyyppejä, joilla kullakin omat roolinsa



Nature Reviews | Cancer

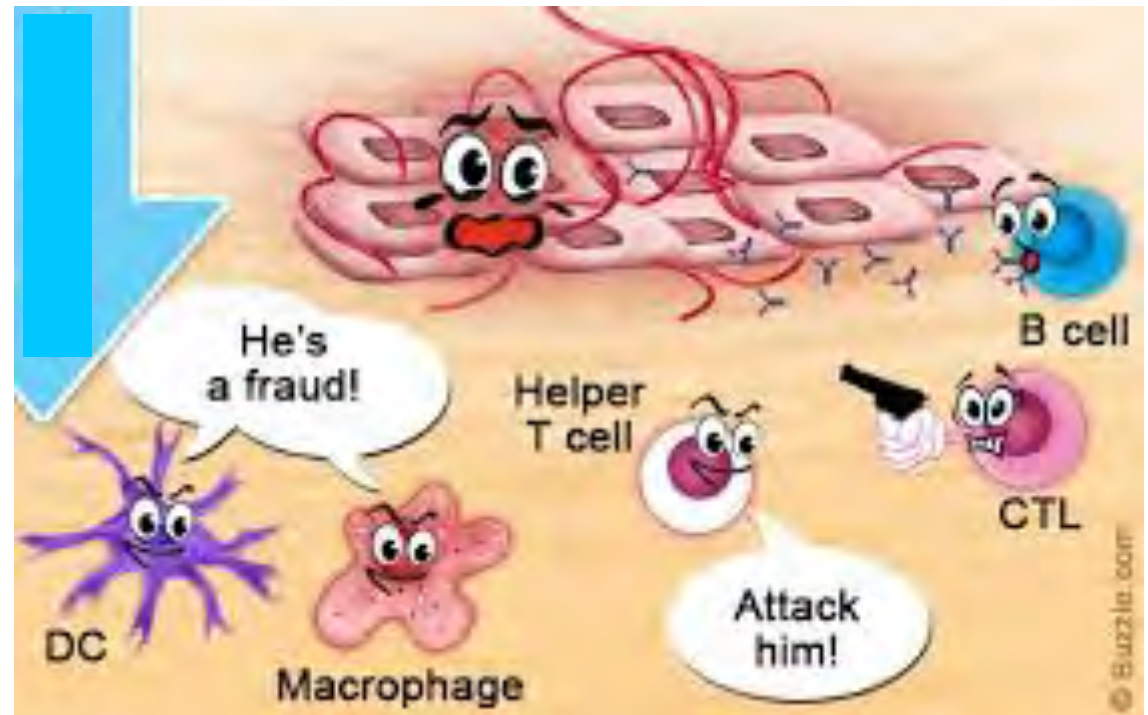
Puolustusjärjestelmän T-solut

- Tarvitaan tehokkaaseen puolustusreaktioon solunsisäisiä taudinaiheuttajia (kuten viruksia) vastaan
- Antigeeniä esittelevät solut esittelevät taudinaiheuttajan osan, antigeenin, naiiveille T-soluille, ja siihen sitoutuva T-solu aktivoituu
- Toimija-T-solu tunnistaa antigeenin infektoituneen solun pinnalla ja tuhoaa infektoituneen solun



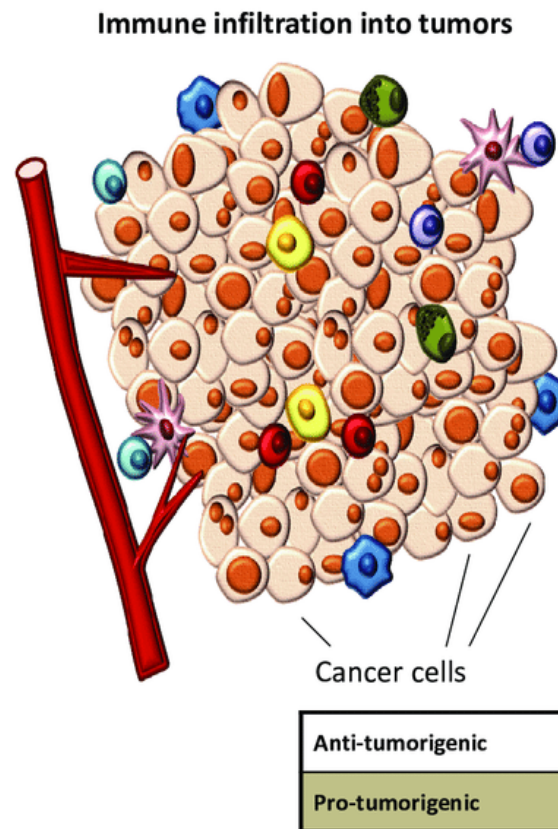
Syöpä ja puolustusjärjestelmä

- Syöpäsolu on vääristynyt solu ja se pitäisi tuhota kuten viruksen infektoima solu
- Myös tähän hyökkäykseen osallistuu monet solutyypit
- T-solujen aktivoituminen olennaista
 - Vaatii antigeenin tunnistamisen ja solujen toiminnallisuuden



Syöpä ja puolustusjärjestelmä

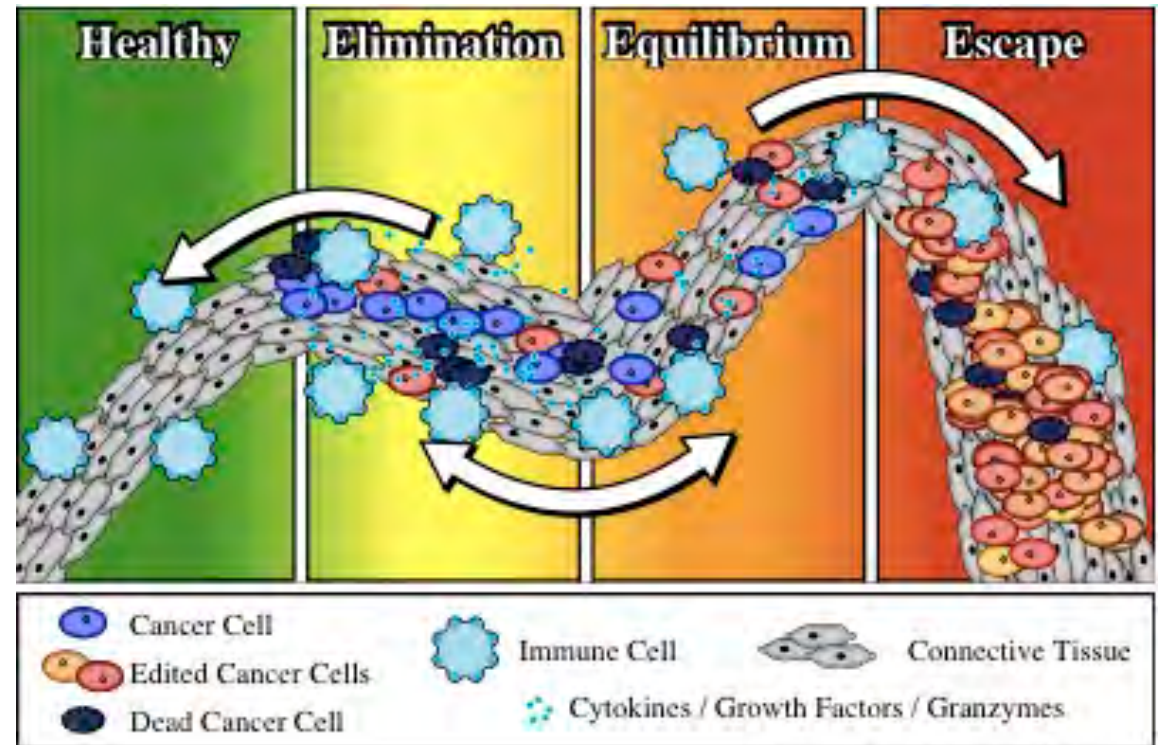
- Puolustusjärjestelmän pitäisi tunnistaa syöpäsolut ja tuhota ne
- Puolustusjärjestelmän soluja kasvainkudoksessa mutta eivät toimi kunnolla



Immune Cell		Roles in cancer
	Dendritic cell (DC)	Release cytotoxic cytokines Antigen presentation to T cells
		Suppress T cell functions Promote tumor growth and progression
	T cell (CD8+, CD4+)	Directly lyse cancer cells Release cytotoxic cytokines
		Release tumor promoting cytokines
	Treg	Restore homeostasis to reduce chronic inflammation
		Suppress anticancer immune responses Stimulate inflammatory cytokine production
	Macrophage	Release cytotoxic cytokines Antigen presentation to T cells
		Promote angiogenesis, tumor proliferation, chemotaxis, invasiveness, and metastasis
	Myeloid derived suppressor cell (MDSC)	Limited
		Suppress T cell functions Recruit immunosuppressive immune cells
	NK cell	Release cytotoxic cytokines Directly cytotoxic to cancer cells
		Limited

Syövän ja puolustusjärjestelmän onneton suhde

- Syöpä ja puolustusjärjestelmä muokkaavat toisiaan syövän kehittymisen aikana
- Kun syöpä diagnosoidaan, syöpä on karannut puolustusjärjestelmän valvonnasta tai tehnyt sen toimimattomaksi
- Tavat toteuttaa tämä vaihtelevat potilaiden välillä



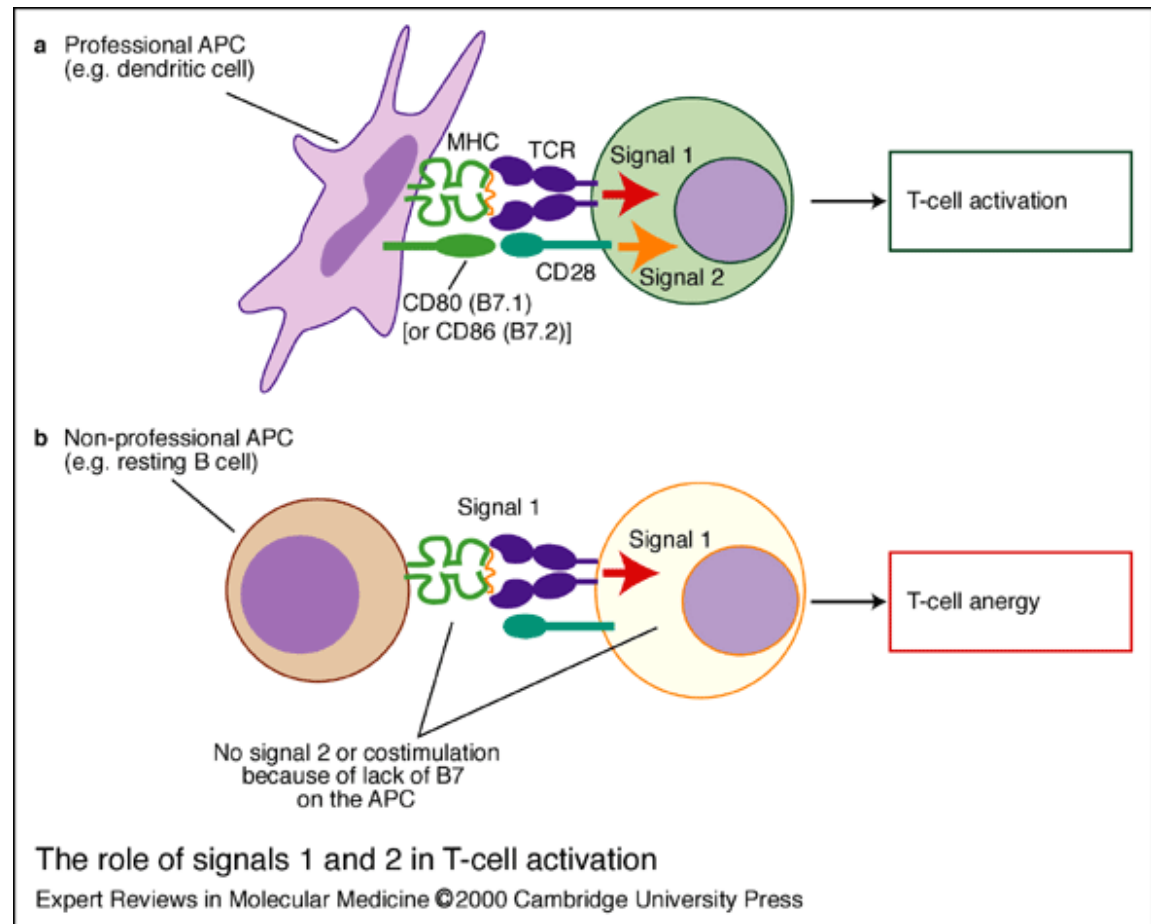
Created by Dr. M. LaCroix and © Springer

Syöpä on alistanut koko puolustusjärjestelmän



T-solujen aktivointi vaatii kostimulaation eli 2 signaalia

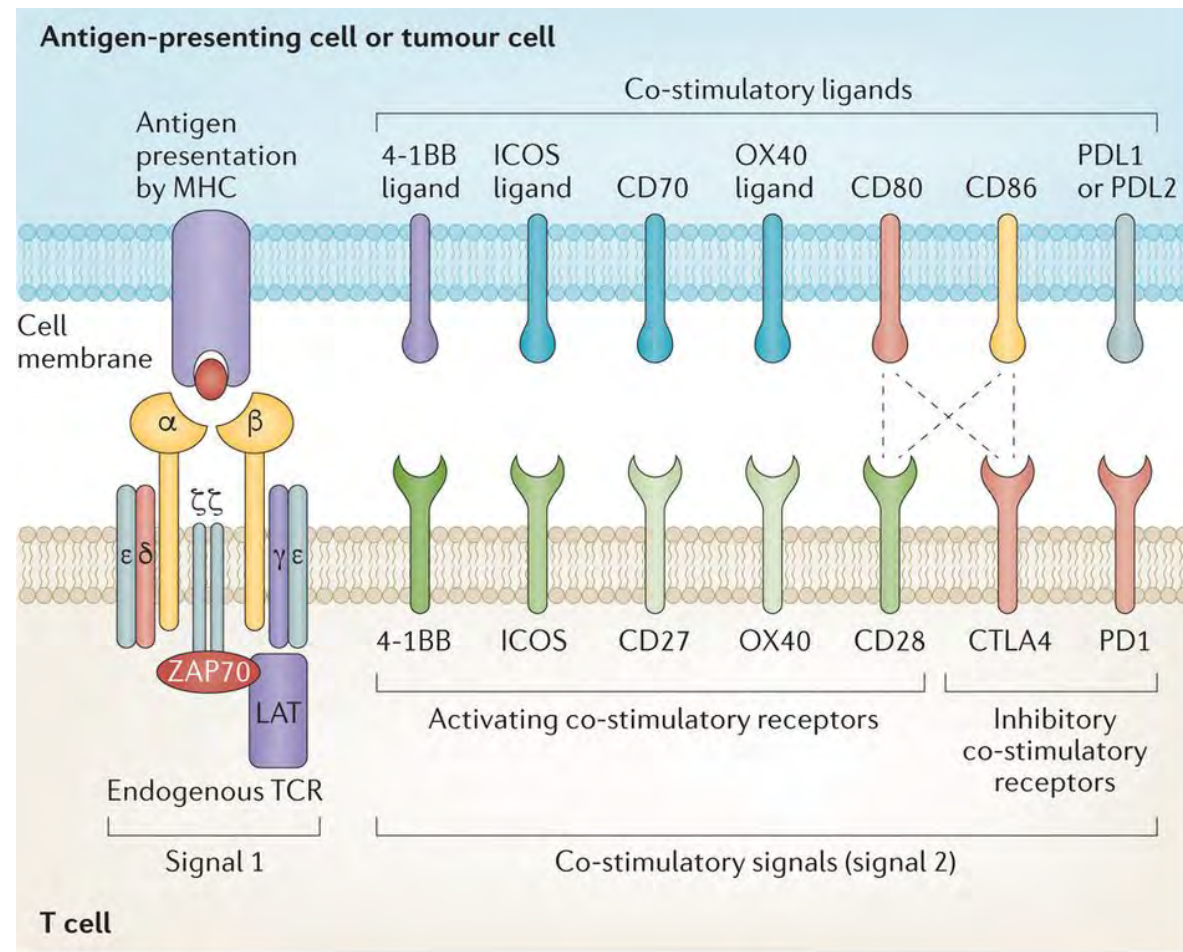
- Antigeenin tunnistus
- Kostimulaatio: tietyt solun pinnan reseptorit sitoutuvat toisiinsa



Osa kostimulaatioista aktivoi ja osa inaktivoi eli passivoi

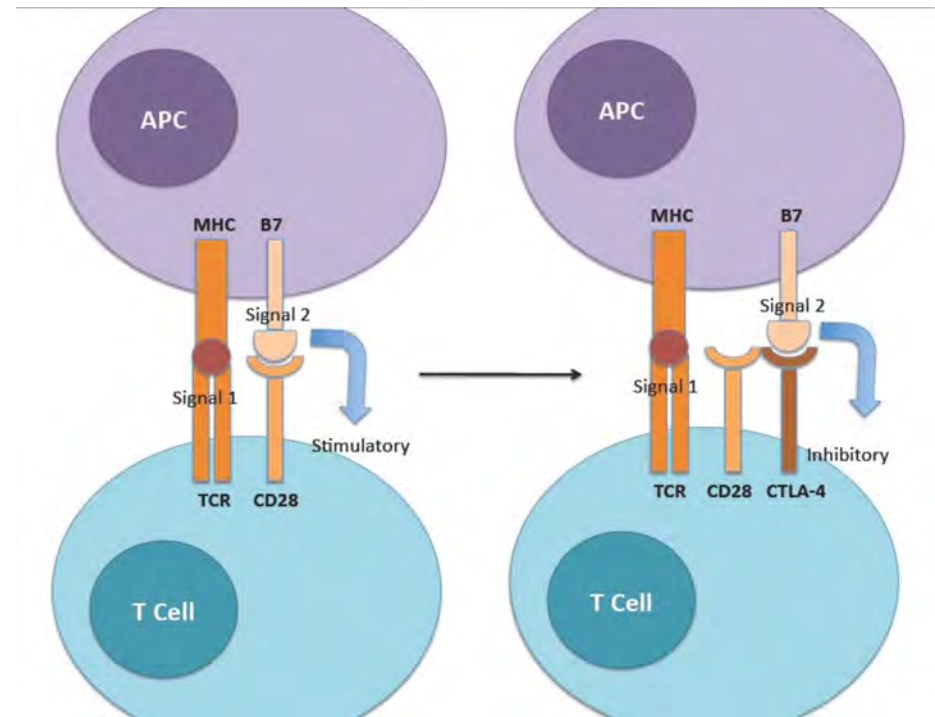
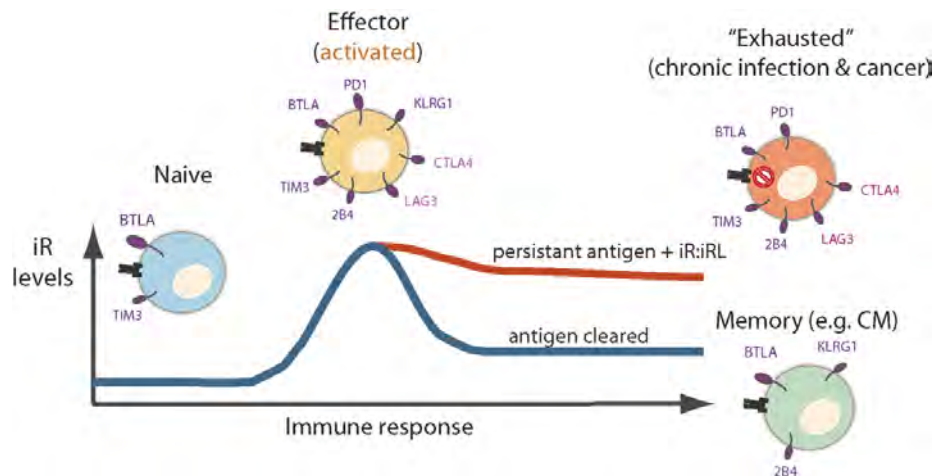
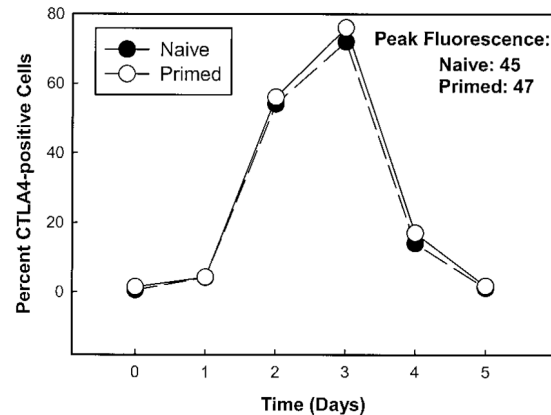
Nobelin palkinnon kannalta olennaisia

- CTLA4
- PD1
- PD-L1
- Passivoivia



CTLA-4:n tehtävän hiljentää T-soluaktivaatiota

- Tulee solujen pintaan aktivaation jälkeen

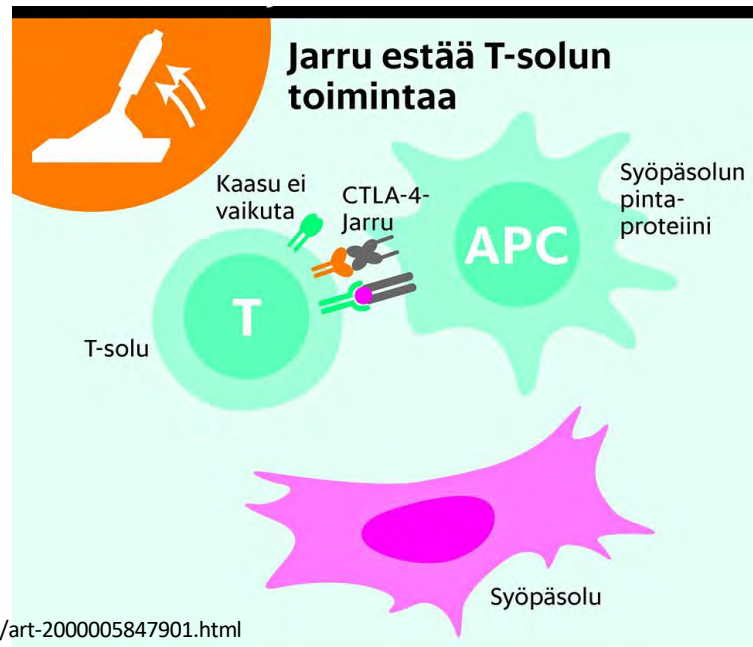


https://www.researchgate.net/figure/fig1-The-physiologic-role-of-CTLA-4-is-to-regulate-the-amplitude-of-the-early-stages_fig1_275835074,

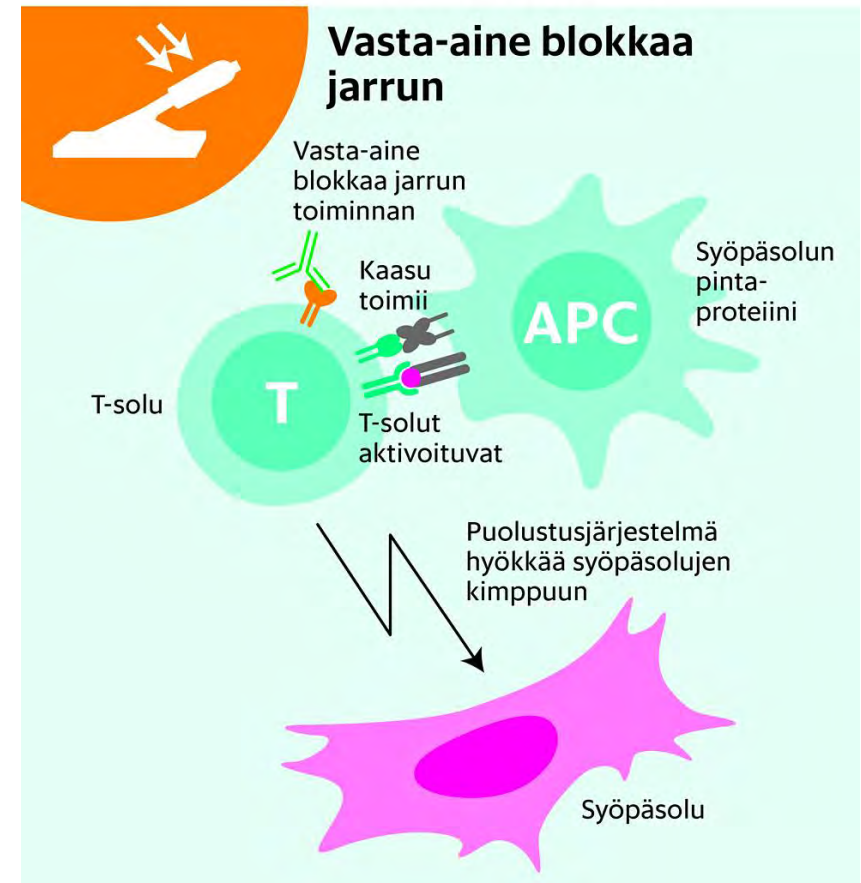
https://www.researchgate.net/figure/Kinetics-of-total-cellular-CTLA-4-expression-following-activation-of-naive-vs-primed_fig8_12092674, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00310/full>

Allison keksi, että CTLA-4 voi olla syöpähoidon kohde

- Potilaille annetaan vasta-ainetta, joka sitoutuu CTLA-4 reseptoriin estäen sen sitoutumista ja sen aikaansaamaa inhibointia

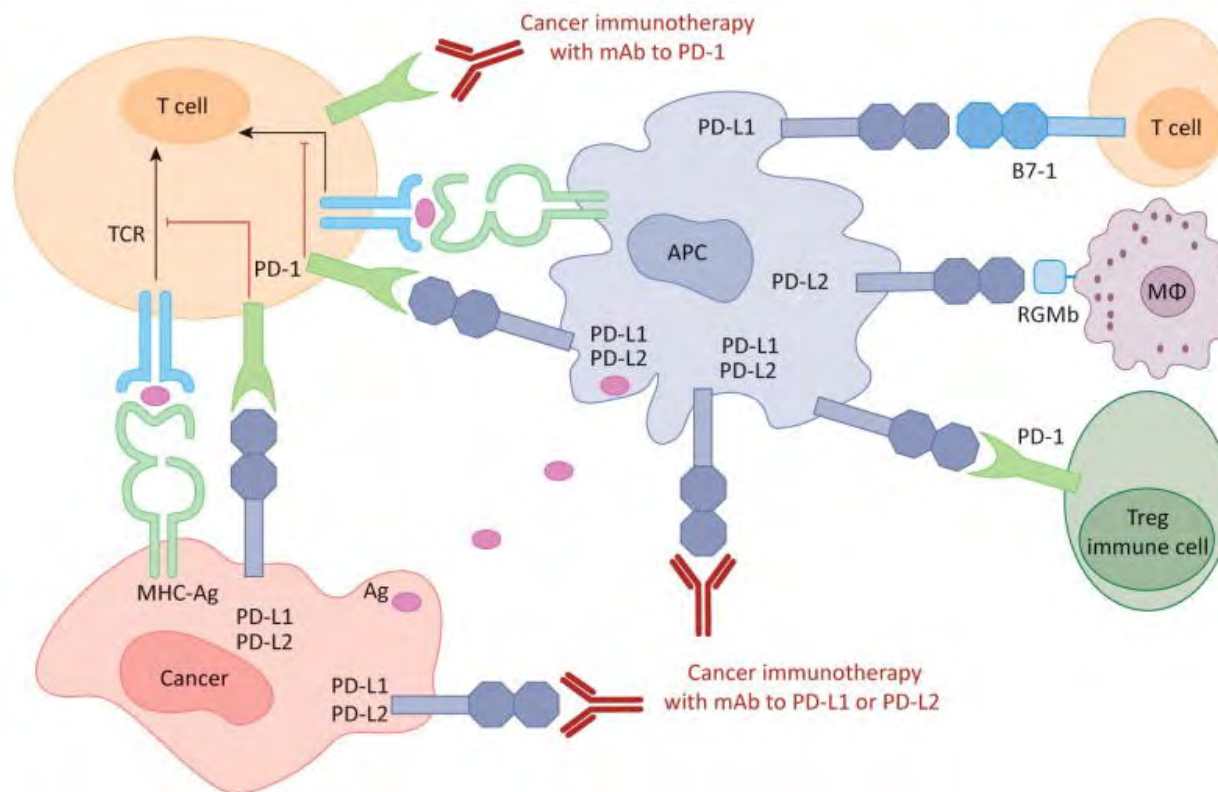


<https://www.hs.fi/tiede/art-2000005847901.html>



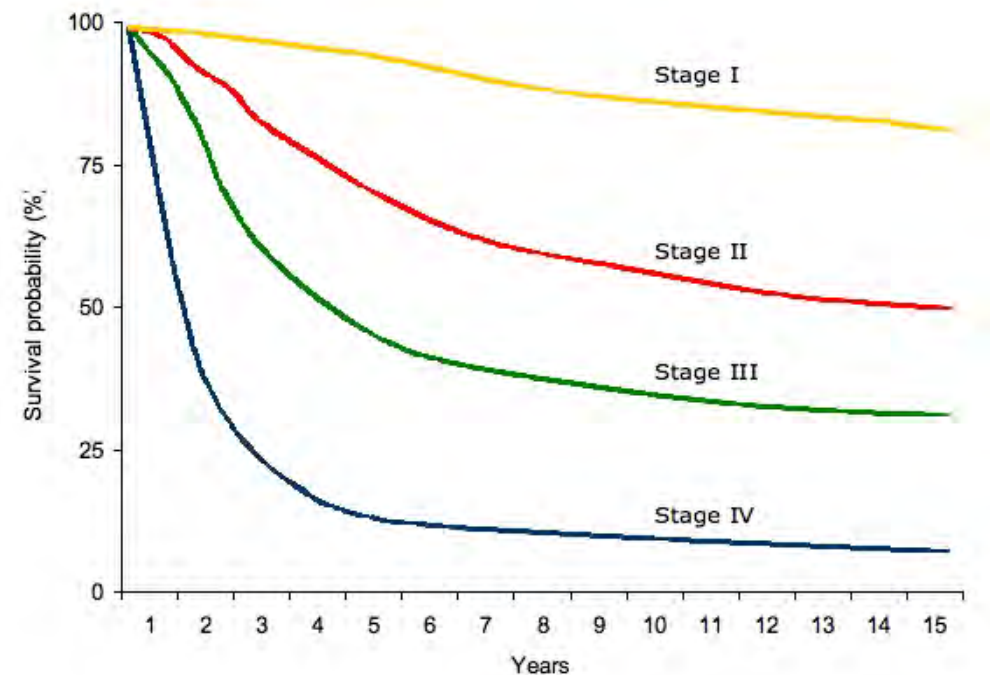
Honjo keksi, että PD-1 toimii samankaltaisesti

- Voidaan inhiboida vasta-aineella joko PD-1, PD-L1 tai PD-L2



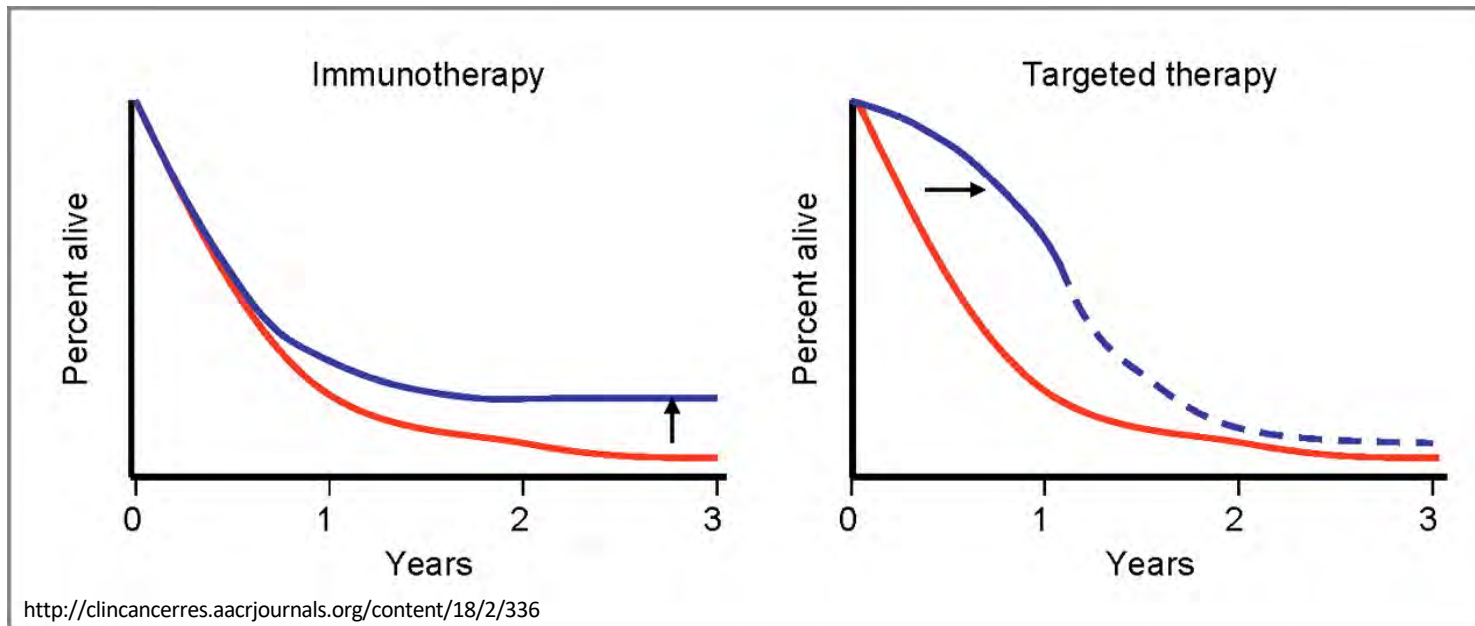
Toimivat aggressiivisiakin syöpiä vastaan

- Näitä vasta-aineita on käytetty melanoman, ei-pienisoluisen keuhkosyövän, pään ja kaulan alueen syöpien, munuaissyövän ja Hodgkinin lymfooman hoitoon



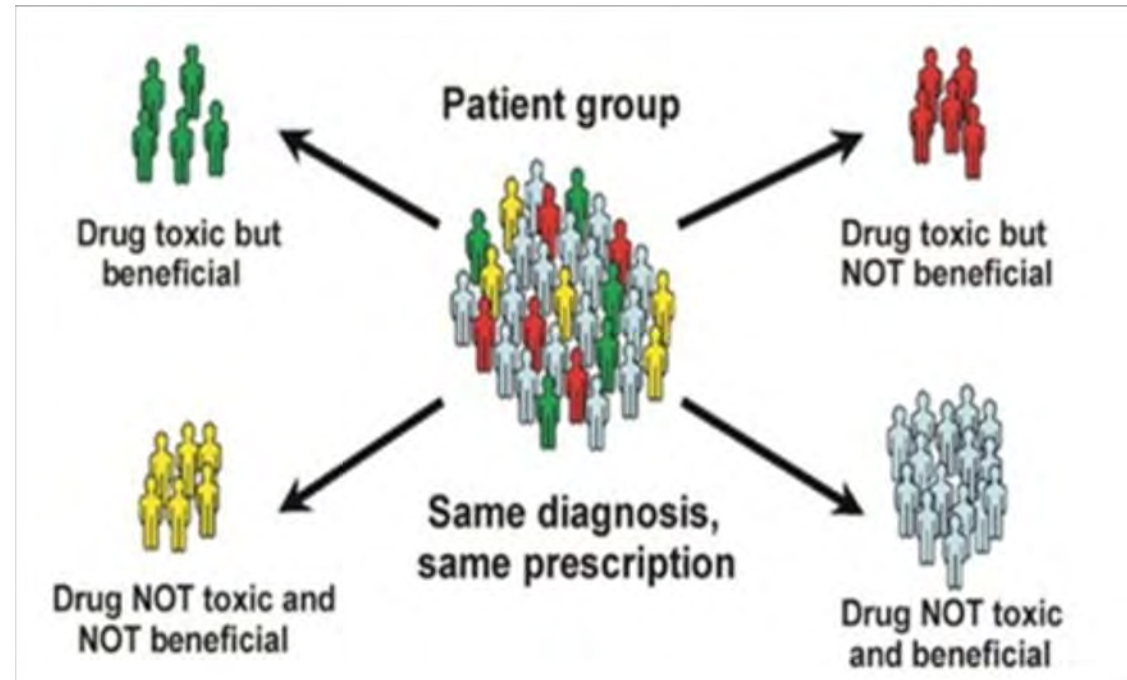
Vain osa potilaista hyötyy terapiasta mutta hyöty voi olla pitkäkestoinen

- Hoidon vaikutus säilyy pitkään ja osa potilaista todella paranee syövästä
- Eroaa syöpäsoluihin kohdennetusta terapiasta, sillä siinä useampi potilas hyötyy terapiasta mutta vain väliaikaisesti



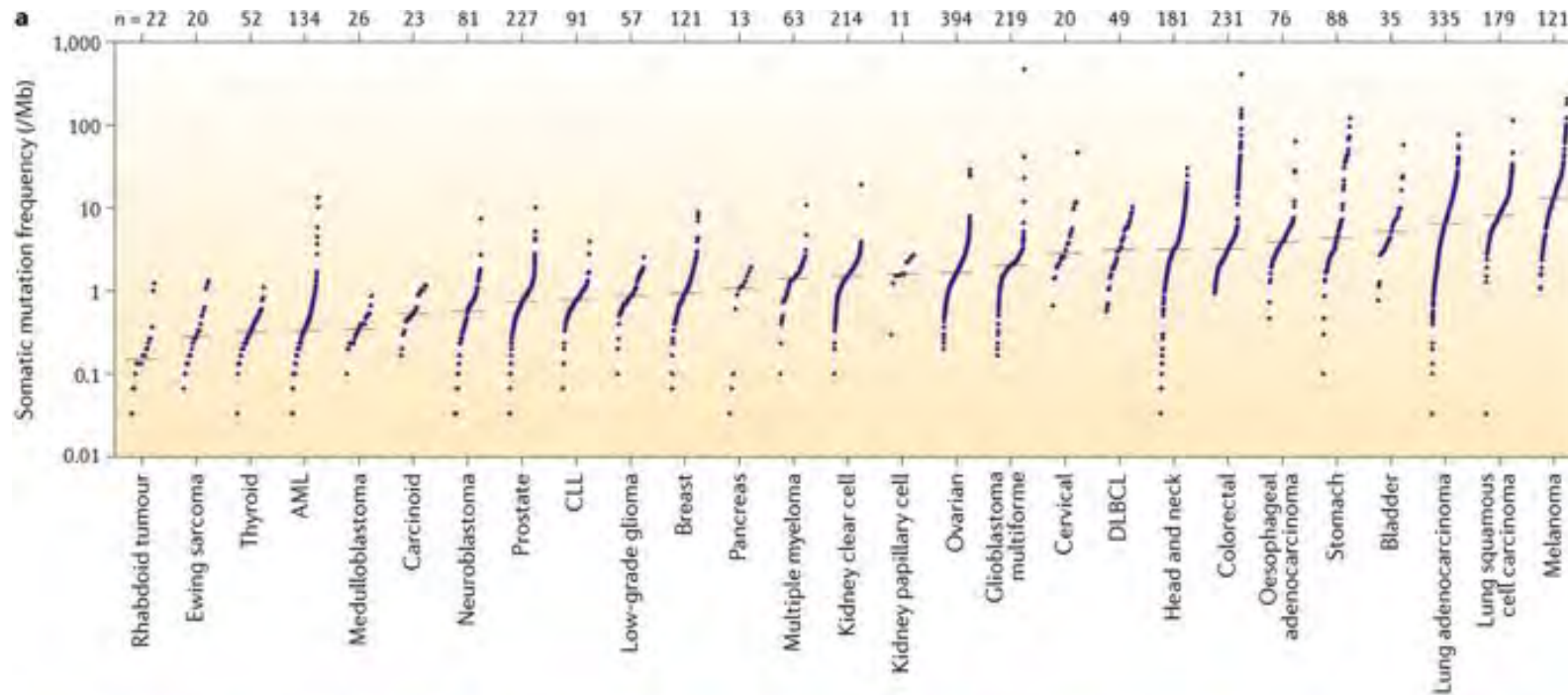
Hoitojen teho

- Miten selvitetään kuka hoidoista hyötyy?
 - Hoitoihin liittyy myös sivuoireita
- Reseptoreiden ilmentyminen
 - CTLA-4
 - PD-1
 - PD-L1, PD-L2
- Onko T-soluja kasvaimessa
- (Yhteisten) mutaatioiden määrä
- DNA-korjausmekanismien häiriintyminen
- Arvokasta tietoa!



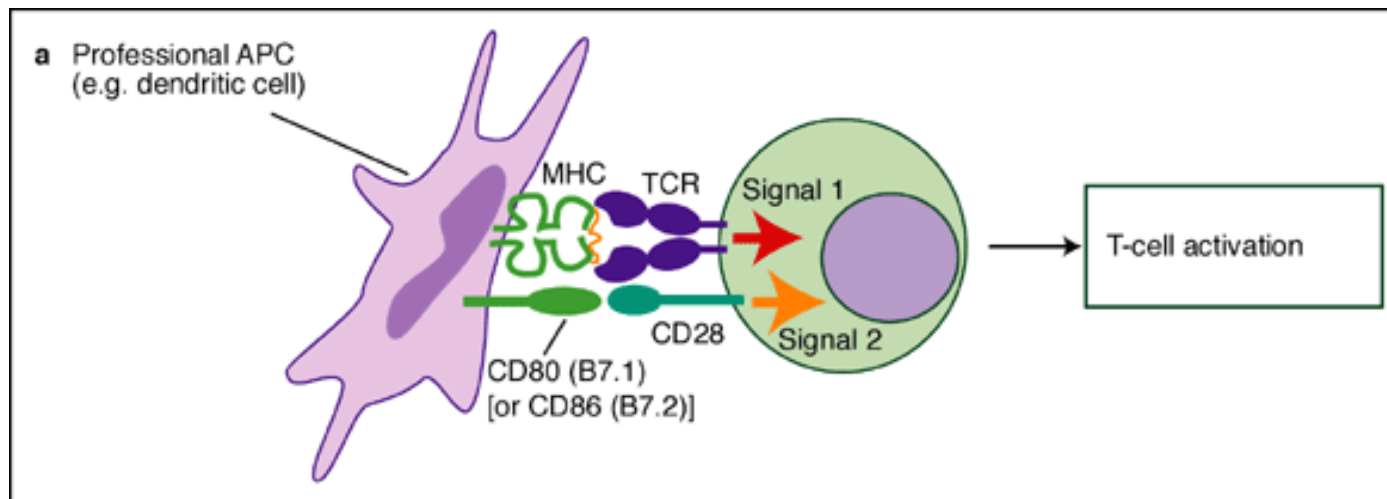
Mutaatioiden määrä ja hoitoteho

- Hoidetuissa syöpätyypeissä mutaatioita tyypillisesti paljon
- Toisissa syövässä tyypillisesti enemmän kromosomaalisia muutoksia



Suuri määrä mutaatioita mahdollistaa tunnistamisen

- Ja yhteiset mutaatiot kaikkien syöpäsolujen tunnistamisen





Terapia valjastaa puolustus- järjestelmän solut taistoon |

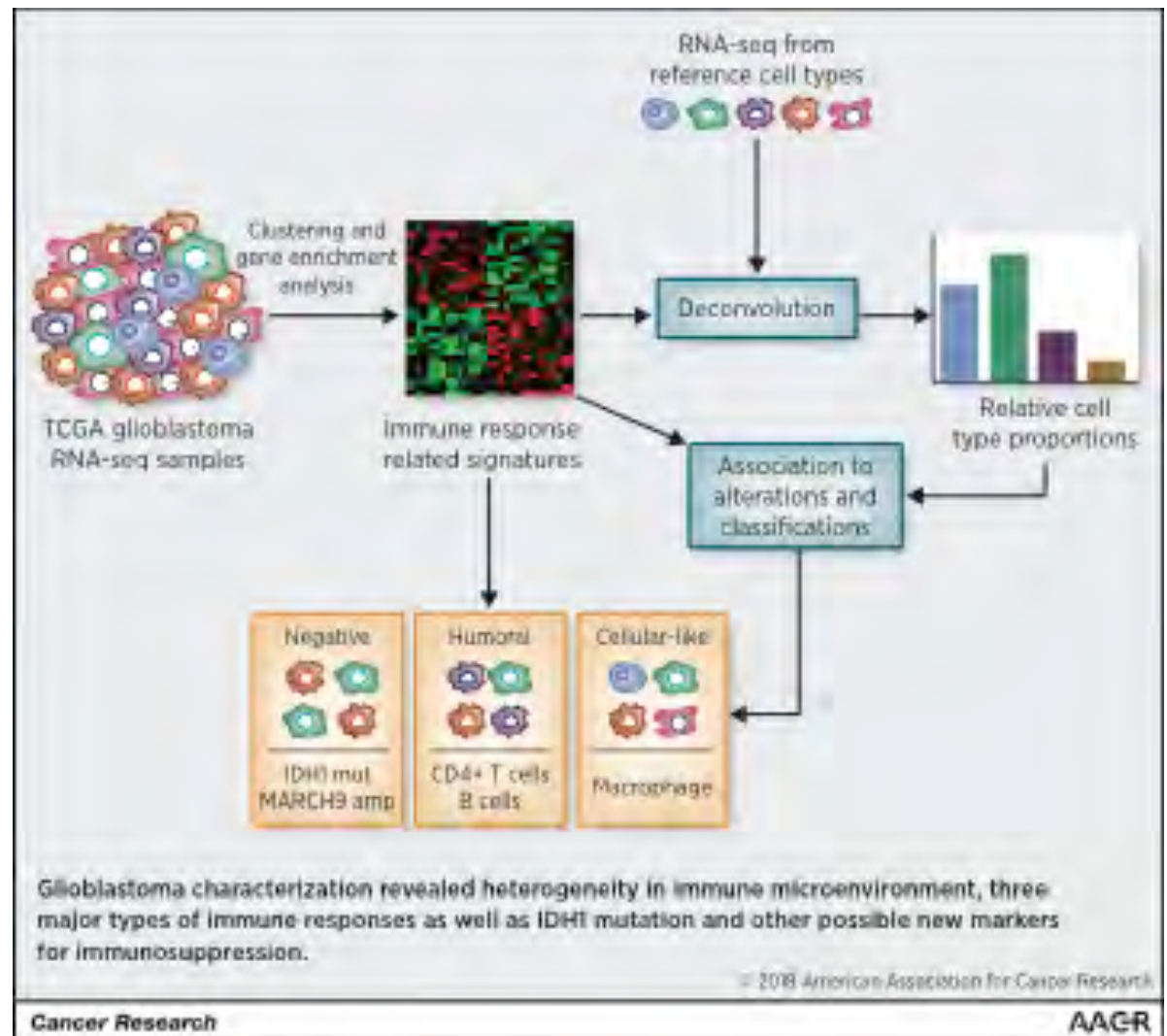
<http://www.deviatingthenorm.com/blogarchive/2015/5/7/lotrnerdsouth>

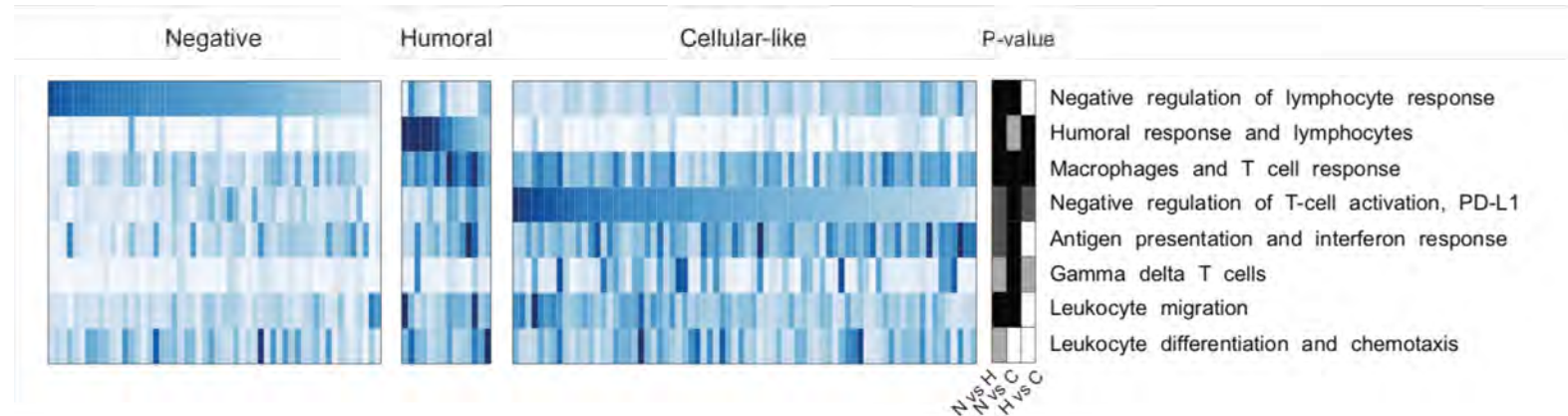
Voitto on myös tie paranemiseen



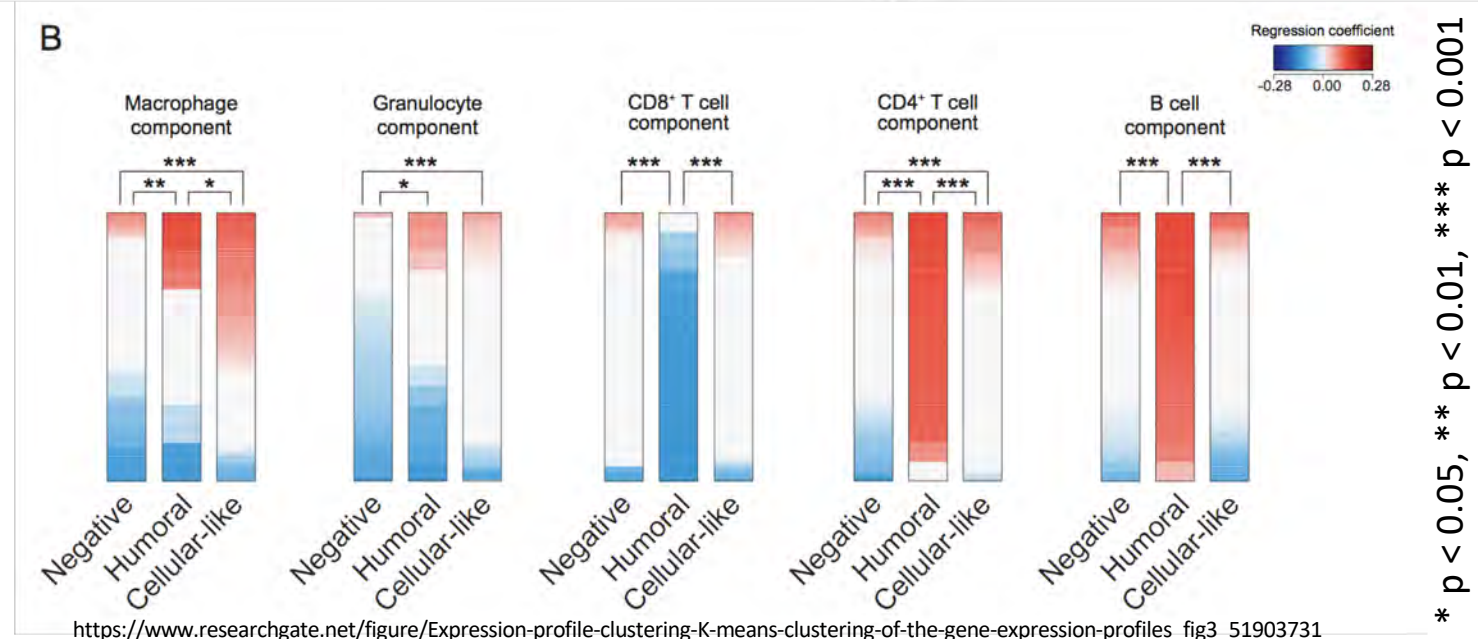
Immuuniympäristö glioblastooma- aivokasvaimissa

- Geenien ilmenemistasojen mittaukset 156 kasvaimesta
- Samalla tavoin ilmentyneet geenit laitettiin ryhmikseen
- Näistä kahdeksan geeniryhmää liittyi puolustusjärjestelmään
- Selvitettiin geeniryhmien aktiivisuutta (ilmenemistasoja)
- Selvitettiin soluosuuksia





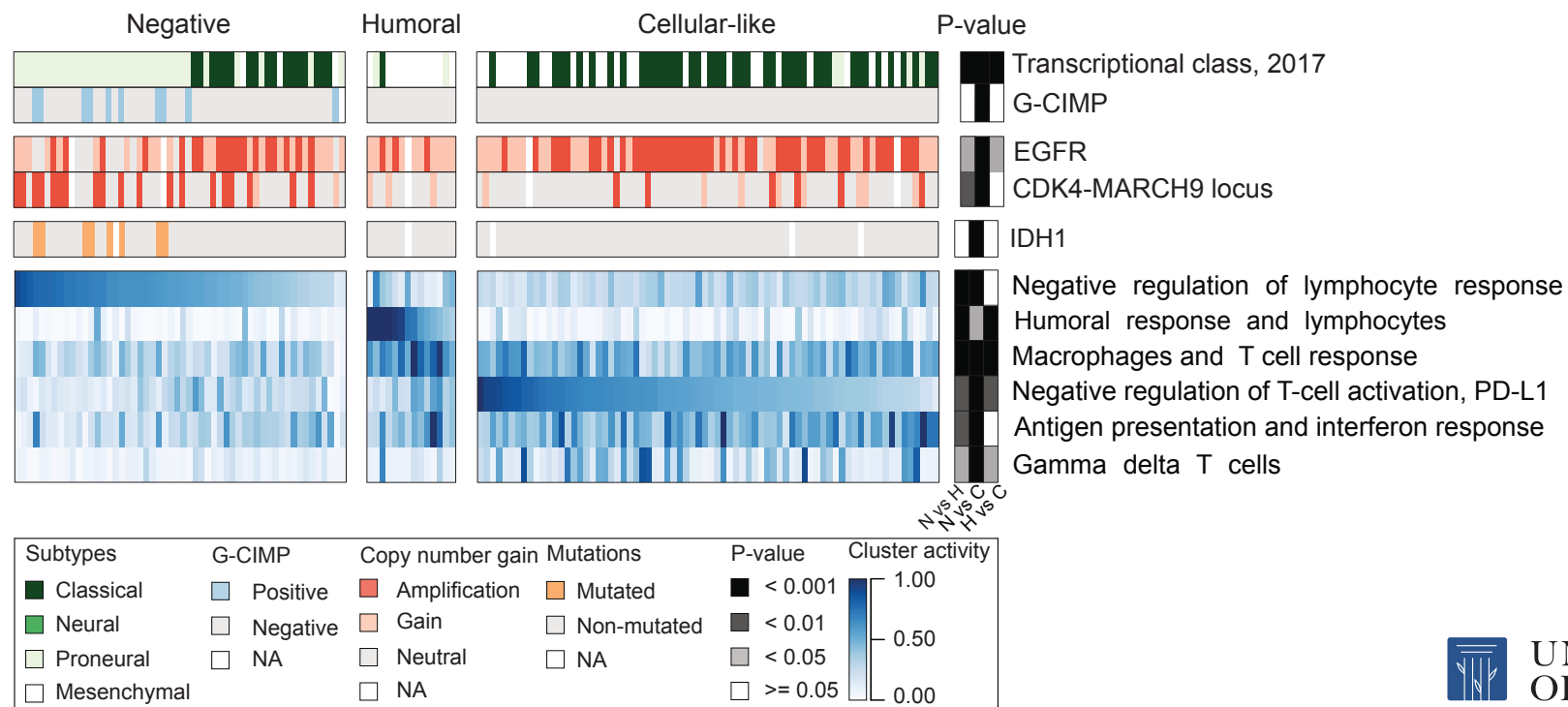
- Puolustusjärjestelmän tilan perusteella
- Ryhmät
 - Negatiivinen
 - Humoraalinen
 - Sellulaarin kaltainen
- Solujen arvioidut osuudet tukivat ryhmittelyä



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Immuunivasteen alaryhmät glioblastoomassa

- Näyteryhmät assosioituivat myös syövän luokitteluun ja siinä havaittaviin geneettisiin muutoksiin
- Luovat kehyksen personoidulle immuuniterapialle glioblastoomassa



Kiitokset

- Matti Nykter
- Juha Kesseli
- Muut ryhmän aivokasvaintutkijat
- Paula Kosonen, Marja Pirinen ja muut labrateknikot

Tärkeimmät yhteistyötahot

- Sven Nelander, Sweden
- Matilda Katan, UK
- Kristian Pajtler, Germany
- Pirjo Laakkonen
- Wei Zhang, USA
- Tapio Visakorpi and Steven Bova
- Jorma Isola
- Orion



UNIVERSITY
OF TAMPERE



CENTRES OF EXCELLENCE
IN RESEARCH



BioMediTech
Institute of Biosciences
and Medical Technology

TAYS ja Fimlab

- Hannu Haapasalo
- Joonas Haapasalo
- Kristiina Nordfors
- Minna Rauhala
- Niina Paunu
- Pauli Helén
- Anne Simi and Satu Ranta
- Näytteiden keräykseen osallistuvat ihmiset
- Potilaat ja heidän läheisensä

Rahoittajat



Cancer Society of Finland

*Päivikki and Sakari
Sohlberg Foundation*