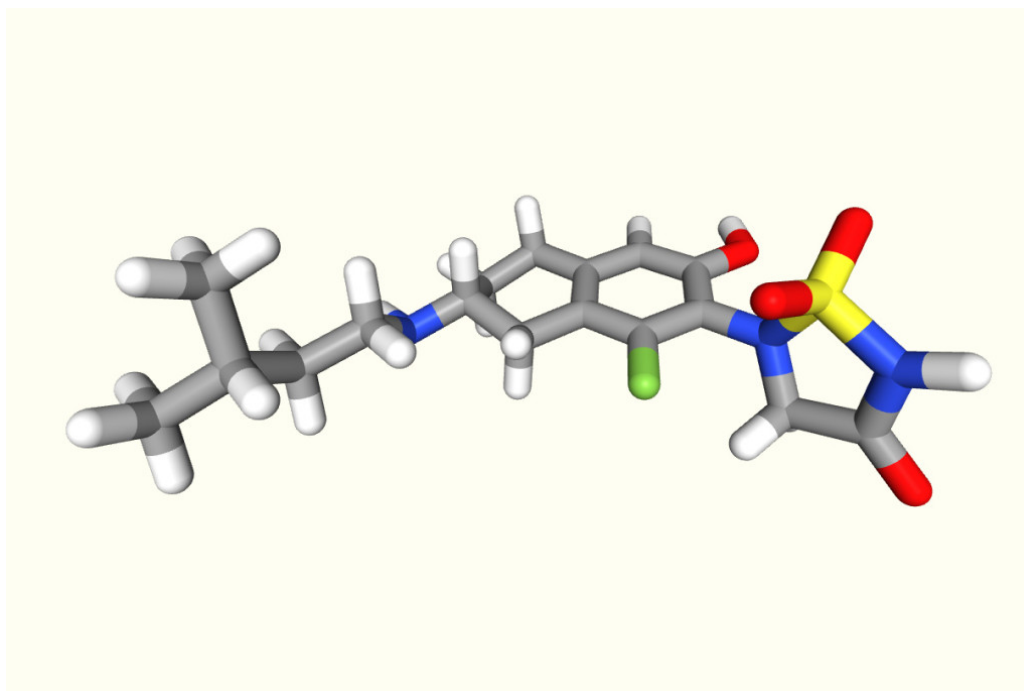

Småmolekylære legemidler som immunterapi mot kreft?

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

HAAKON B. BENESTAD

Universitetet i Oslo

Et konstruert molekyl som hemmer to tyrosinfosfataser i intracellulære signalveier, kan bli et viktig legemiddel mot kreft.



ABBV-CLS-484, forkortet til AC484. 3D-illustrasjon: PubChem

Pasienter med kreft har i mange år blitt behandlet med kirurgi, cellegift og/eller bestråling. Etter hvert kom forsøk på immunterapi – av og til med suksess (som ved melanom), men ofte med skuffende resultater. Et enda nyere behandlingsprinsipp har vært å påvirke molekulære signalveier mellom cellemembranen og kjernen i kreftcellene, dvs. signalveier som fortrinnsvis er mindre viktige i normale celler. Et

problem er at kreftcellene muterer, slik at behandlingen oftest mister effekt over tid. I den senere tid har immunterapi med sjekkpunkthemmere vist å ha effekt ved bl.a. lungekreft og melanom.

En ny studie hadde som mål å designe og prøve ut en peroralt virksam inhibitor mot tyrosinfosfatasene PTPN1 og PTPN2 (1). Det var kjent at å slå ut genene for disse fosfatasene i kreftceller eller immunceller fremmet immunreaksjoner mot kreft, bl.a. ved økt aktivisering av T-cellereseptoren og signalveier aktivert av interferon og cytokiner. Men disse enzymene var nærmest oppfattet som ikke medisinerbare (på engelsk: *not druggable*), dvs. lite egnet som mål for legemidler. Likevel lyktes forskerne med å konstruere et molekyl, AC484, som hemmet begge fosfatasene. Ved å gi lave doser peroralt til mus med kreft viste AC484 seg å hemme det aktive setet i fosfatasene. I flere prekliniske tumormodeller var AC484 virksomt ved å aktivere CD8-positive T-celler og NK-celler, sensitivisere kreftcellene for γ -interferon og stimulere inflammasjon i tumorens nærmiljø. Kreftceller som potensielt kunne unnslippe ved svikt av tumorantigen-stimulering av T-cellenes MHC klasse I, ble angrepet av NK-celler. Kreftceller som ikke aktiverte NK-celler, ble drept av T-cellene. AC484-behandling av mus ga dessuten mindre T-celledysfunksjon enn PD-1-hemmere.

– AC484 er den første fosfatasehemmeren i klinisk utprøving som immunterapi mot kreft, sier Finn Olav Levy, som er professor i farmakologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus.

– Å utvikle immunterapi basert på små molekyler istedenfor antistoffer har vært et viktig mål, og er ansett som et mulig paradigmeskifte innen kreftbehandling. Mange tilnærminger har vært forsøkt, men ingen legemidler er så langt registrert for klinisk bruk. At man nå har klart å hemme de to tyrosinfosfatasene PTPN1 og PTPN2 med små molekyler som har god oral biotilgjengelighet og evne til å komme inn i cellene, er et stort gjennombrudd. I de prekliniske forsøkene som er omtalt i denne artikkelen, fremstår AC484 på flere måter fordelaktig i forhold til sjekkpunkthemmere. Det blir spennende å se resultatene av pågående og fremtidige kliniske studier, sier Levy.

REFERENCES

1. Baumgartner CK, Ebrahimi-Nik H, Iracheta-Vellve A et al. The PTPN2/PTPN1 inhibitor ABBV-CLS-484 unleashes potent anti-tumour immunity. *Nature* 2023; 622: 850–62. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 23. februar 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0812

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 28. august 2026.